

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 91

GRIPPE ET LIPOVACCIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 décembre 1929

PAR

Jean-Joseph LAMY

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à SAÏGON (Cochinchine), le 4 février 1905.

Examineurs de la Thèse	{	MM CARLES, professeur.....	{	Président.
		LEURET, professeur.....		Juges.
		MURATET, agrégé.....		
		PIÉCHAUD, agrégé.....		

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1929



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 91

GRIPPE ET LIPOVACCIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 décembre 1929

PAR

Jean-Joseph LAMY

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à SAÏGON (Cochinchine), le 4 février 1905.

Examineurs de la Thèse	{	MM CARLES, professeur.....	<i>Président.</i>
		LEURET, professeur	{ <i>Juges.</i>
		MURATET, agrégé.....	
		PIÉCHAUD, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, POUSSEON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH,
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

MM.	MM.
Clinique médicale. VERGER	Zoologie et parasitologie. MANDOU.
id. CASSAET.	Médecine expérimentale. MAURIAC.
Clinique chirurgicale. CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique. TEULIÈRES.
id. BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie. ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales. CARLES.	Clinique gynécologique. GUYOT.
Clinique d'accouchements. ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants. CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique. SABRAZES.	Chimie biologique et médicale. DENIGÈS.
Anatomie. VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique. SIGALAS.
Anatomie générale et histologie. G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques. BONNIN.
Physiologie. PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques. PETGES.
Hygiène. AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires. DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie. LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales. ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic. RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie. PORTMANN.
Chimie. CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée. LABAT.
Potanique et matière médicale. BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie. SELLIER.
Pharmacie. DUPOUY.	

MM. DELAUNAY (Physiologie), MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie. DUBECQ.	Chirurgie générale. PAPIN.
Histologie. LACOSTE.	id. JEANNENEY.
Anatomie pathologique. MURATET.	id. CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles. R. SIGALAS.	id. LOUBAT.
Médecine générale. CREYX.	Obstétrique. PERY.
id. N.	id. N.
id. AUBERTIN.	Ophtalmologie. BEAUVIEUX.
id. DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie. JOULIA.
id. PIÉCHAUD.	Pharmacie. GOLSE.
Maladies mentales. PERRENS.	

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Clinique dentaire. CAVALIÉ.	Puériculture. N.
Médecine opératoire. PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac. N.
Accouchements. PERY.	Pharmacie chimique. GOLSE.
Ophtalmologie. CABANNES.	Zoologie et parasitologie. R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle. GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERÈ

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

LE DOCTEUR MOURSOU

*Médecin de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,*

A MON PERE

A MA FIANCEE

A CEUX QUI ME SONT CHERS



A MES AMIS

AU DOCTEUR EUGÈNE LE MOIGNIC

*Sénateur des Indes françaises,
Médecin en chef de 1^{re} classe de réserve de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur.*

AU DOCTEUR CHARLES MOURSOU

*Médecin commandant des Troupes coloniales de réserve,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

AU DOCTEUR MAURICE BLANCHARD

*Médecin-Colonel des troupes coloniales,
Professeur à l'Ecole d'application du Service de Santé
des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BRUGÈRE

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF MIRGUET

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES CARLES

*Professeur de Thérapeutique et de Pathologie générale à la Faculté
de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

A la fin de nos études, et en possession du titre qui a été le but de toute notre vie d'étudiant, nous tenons à venir assurer notre père de notre infinie reconnaissance. Par ses conseils et par ses encouragements, par son affection qui nous est chère, il nous a aidé mieux que tout autre à parvenir à la fin heureuse de nos études. Par son exemple, il nous a donné l'ambition d'être un homme loyal et courageux. Qu'il veuille bien trouver au début de ce modeste ouvrage le témoignage de notre affection et de notre profonde sympathie.

A notre oncle, M. le Docteur Eugène Le Moignic, qui nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse et la discussion d'une de ses découvertes, nous voulons dire combien nous sommes fier de la marque de confiance qu'il nous a donnée. Nous avons fait de notre mieux pour nous en rendre digne.

M. le Médecin-Colonel Blanchard, avec une amabilité sans égale, s'est dévoué pour rendre notre ouvrage plus complet. Nous voulons le remercier de la patiente sollicitude dont il nous a comblé, en même temps que d'une amitié qui nous honore profondément.

Nous n'aurons point l'ingratitude de ne pas nommer M. le Docteur Pons, chef de laboratoire des « lipovaccins », qui a bien voulu se donner la peine de nous communiquer toute une série de renseignements intéressants sur la préparation du lipovaccin antigrippe. Nous regrettons de n'avoir pas eu la possibilité de travailler sous sa direction, au laboratoire du lipovaccin. Notre éducation de bactériologue nous eût été particulièrement agréable.

Les Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de Bordeaux, qui ont été bienveillants à notre égard, trouveront ici l'expression de nos remerciements respectueux.

Nous voulons enfin exprimer à M. le Professeur Jacques Carles, qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, combien nous lui en sommes reconnaissant. Placé dans des conditions un peu spéciales pour le choix du sujet de thèse, nous avons été lui demander de prendre sous sa responsabilité une étude que nous-même avions choisie. Sa largeur d'esprit et son désintéressement, auquel nous voulons rendre hommage, lui ont permis de nous réserver un accueil que jamais nous n'oublierons. M. le Professeur Carles s'est attaché, par ses conseils éclairés, à mener à bien une tâche lourde à notre inexpérience.

M. le Professeur Jacques Carles restera pour nous le symbole du Maître qui conquiert à juste titre l'admiration, le respect et la gratitude de ses élèves.

GRIPPE ET LIPOVACCIN

CHAPITRE PREMIER

LA GRIPPE A TRAVERS L'HISTOIRE

Bien que l'on ne puisse pas se baser avec assurance sur les faits rapportés par les auteurs anciens, nous devons relater certaines épidémies qui sévirent, au v^e siècle avant Jésus-Christ, et qui nous sont relatées par Hippocrate. Les symptômes décrits sont assez caractéristiques pour que déjà on puisse mettre sur ces maladies contagieuses l'étiquette de « grippe ».

Plus tard, au moyen âge, Matteo Villani et Donienico Buoninsegni signalent « l'influenza di fredo ».

Au début du xvi^e siècle la même maladie sévit à Londres. Notre ambassadeur, Jean du Bellay, disait d'elle : « qu'elle était la plus aisée du monde pour mourir ».

En 1580, la grippe fait à Rome plus de 900 victimes.

Depuis, les épidémies de ce mal angoissant, que les médecins ne savaient combattre, n'ont cessé de se succéder jusqu'à nos jours.

Au xvii^e siècle, elle sévit d'abord à Prague, dans un camp français (90 soldats sont emportés par jour). Puis, à Londres, en 1658, où elle fut décrite par Willis. En France, en Allemagne, en Angleterre enfin, dans le courant de l'année 1675.

Au xviii^e siècle, une épidémie partie d'Allemagne parcourut diverses contrées du monde. Elle fit de nombreuses victimes en Angleterre, en France, en Italie, en Espagne. Elle s'étendit même à l'Amérique du Nord : c'est Perkins qui la décrivit en 1731. Et refaisant, semble-t-il, le trajet inverse, elle reparait, en 1733, dans divers pays d'Europe, notamment en Hollande où elle fut étudiée par Van Swieten et en même temps en France. A Paris, Jussieu la prit pour sujet de thèse inaugurale et le peuple dénomma cette maladie la « folette ».

Dix ans plus tard, en Italie, nouvelle épidémie « d'influenza », c'est le nom qu'on lui donne. Elle s'achemine dans le courant de la même année vers la France, où, pour la première fois, on l'appelle « grippe ».

Elle reparait en 1773 sous un aspect bénin; mais, cinq ans plus tard, elle éclate brusquement et se montre particulièrement meurtrière et envahissante. Partie de Chine, elle gagne en effet l'Europe par deux voies : l'Inde et la Russie. Partout, elle commet des dégâts considérables.

A Paris, la maladie fut si générale « que, dit Geoffroy, le spectacle de l'Opéra manqua un jour; les plaidoiries cessèrent au Châtelet et la musique de Notre-Dame fut interrompue pendant trois jours ».

Signalons encore deux invasions grippales au xix^e siècle : en 1837 et 1889, et nous en arrivons à la terrible épidémie de 1918-1919.

Il paraît maintenant établi qu'elle eut pour point de départ la Chine et le Japon. De là, elle se propagea de l'est à l'ouest, vers l'Europe, soit par mer, par les différents ports méditerranéens, soit par terre, par la Russie et l'Allemagne.

L'Espagne, la France, la Belgique, la Suisse, eurent à en souffrir tour à tour.

Les Etats-Unis mêmes ne furent pas épargnés. Elle s'y manifesta dès avril 1918.

Presque partout elle évolua par poussées successives. D'abord peu grave au printemps, elle devint d'une effroyable virulence en automne.

Dans tous les pays la mortalité fut grandement accrue; mais cette épidémie ou, pour mieux dire, cette pandémie fut particulièrement sévère en Orient : aux Indes anglaises, au Japon, en Chine.

L'historique seul de la question nous montre suffisamment que la grippe n'est pas une maladie bénigne. Elle est grave. Grave par sa vitesse de propagation, grave par la malignité de ses symptômes et surtout de ses complications.

De plus, cette malignité s'accroît à mesure que l'épidémie augmente et se renouvelle : il se produit, pourrions-nous dire, un espèce de « repiquage » humain qui augmente la virulence des microbes et de leurs toxines.

On comprend dès lors que la grippe ait été l'objet d'études très poussées, qui n'ont pas toujours contribué à nous éclairer sur son étiologie.

CHAPITRE II

A quoi est due la grippe ? Quel est le microbe qui joue le rôle prépondérant dans l'infection grippale ? Sur quel terrain évolue-t-il ? Quelle est sa virulence propre et la part qui lui revient dans les complications grippales ?

ETIOLOGIE MICROBIENNE DE LA GRIPPE

I. — Le Bacille de Pfeiffer.

Pendant la grande épidémie de 1890, Pfeiffer découvrit le bacille qui porte son nom. Il le cultiva bien à cette époque, mais ne put arriver à l'obtenir à l'état isolé.

En 1892, à la « Société des médecins de la Charité », Pfeiffer annonce qu'il a pu obtenir le bacille grippal en culture pure, en ajoutant de l'hémoglobine au milieu de culture.

Nous n'insisterons pas sur les caractères de culture, mais seulement sur ce fait que le bacille de Pfeiffer, très aérobic, ne pousse pas sur les milieux ordinaires. Il faut y ajouter du sang. Encore que les travaux de Jacoby et Frankenthal, de Legroux, ont montré que ce n'était pas le sang qui agissait favorablement, mais une « substance soluble dans l'eau après coagulation des hématies par l'alcool ou la chaleur à 80 degrés ». Cette substance jouerait, d'après W. Kollath, un rôle analogue à celui des vitamines dans le corps humain. C'est ainsi qu'un milieu peu nutritif par lui-même peut être rendu favorable au développement du microbe par l'addition d'extraits de plantes ou de fruits : bananes, oranges, citrons, petits pois, etc. Par exemple, des milieux pauvres seraient rendus

nutritifs par l'apport de sang, d'extrait globulaire ou d'extraits végétaux. D'après ces notions ont été combinés les meilleurs milieux de culture :

- celui de Levinthal-Lubinsky, de préparation délicate, employé au laboratoire de Pfeiffer;
- celui d'Agulhon et Legroux, à l'extrait globulaire, employé en France, et dont la préparation est beaucoup plus simple.

Enfin, une notion nouvelle, mentionnée d'abord par Granberger, vient jeter une lumière sur la virulence que semble prendre le bacille de Pfeiffer dans les cas où il est associé à d'autres microbes. Granberger montra, en effet, que le bacille de Pfeiffer forme, autour des colonies de staphylocoques dorés, des colonies beaucoup plus grosses que les colonies normales. On observe alors des formes géantes du bacille. Après Granberger, Neisser renouvela l'expérience avec d'autres bactéries : staphylocoques, bacille diphtérique, gonocoque, bacille du côlon, etc.

Bien mieux, le bacille de Pfeiffer se développerait sur une même culture de bacille de Pfeiffer aux dépens des bacilles de Pfeiffer eux-mêmes. Il se produirait un phénomène curieux, que le Laboratoire de Breslau désigne sous le nom de « cannibalisme ». Certains des bacilles vivants utiliseraient leurs congénères morts, de la même façon qu'ils utilisent les staphylocoques. L'hypothèse méritait d'être signalée.

MORPHOLOGIE. — Le bacille de Pfeiffer peut se présenter sous des formes normales ou anormales.

Normalement, on le trouve sous forme de coccobacille, ou sous des formes filamenteuses se rapprochant de celles des spirochètes.

Anormalement, et dans les cultures âgées, il peut présenter des formes d'involution rappelant assez celles des levures.

Les formes coccobacillaires sont très fréquentes. On ne rencontre les formes filamenteuses que dans le liquide céphalo-rachidien et dans le pus pleural.

Le bacille de Pfeiffer est immobile; il ne produit ni spores, ni capsules, et il ne se colore pas par la méthode de Gram.

POUVOIR PATHOGÈNE :

A. — *Chez les animaux.* — Chez les singes, les expériences réalisées semblent montrer assez nettement que l'inoculation par voie nasale et buccale peut provoquer l'apparition d'un syndrome grippal, rarement accompagné de complications pulmonaires. Mais nous pensons que le bacille de Pfeiffer injecté dans les fosses nasales se trouve en contact avec les microbes ordinaires des voies respiratoires, et que, par conséquent, une association microbienne peut se produire, qui rend en l'occurrence la spécificité du bacille de Pfeiffer beaucoup moins nette.

Chez le cobaye, l'inoculation sous-cutanée demande une grande quantité de microbes, et beaucoup de temps, pour provoquer la mort des animaux. Chez le lapin inoculé, Pérez serait parvenu à provoquer des suppurations intra-articulaires à la suite de traumatismes de l'articulation; le bacille serait retrouvé dans les lésions expérimentalement produites.

Mais, par contre, Rosenthal n'obtiendrait de phénomènes morbides graves qu'en mélangeant du staphylocoque doré, non virulent, au bacille de Pfeiffer inoculé dans le poumon même du lapin.

Nous insistons sur les conditions d'associations microbiennes dans cette inoculation.

Chez les oiseaux, dont le sang convient pourtant spécialement, *in vitro*, à la culture du bacille de Pfeiffer, l'inoculation intraveineuse de bacille de Pfeiffer, réalisée par Dujarric de la Rivière, ne donne aucune espèce de réaction *in vivo*.

Chez les chats, les chiens, les chevaux, l'inoculation reste négative.

Pour nous résumer, l'inoculation à l'animal ne semble donc donner de résultats que lorsque elle est réalisée par voie nasale : autrement dit, lorsque le bacille de Pfeiffer se trouve au contact des autres microbes communs des voies respiratoires.

B. *Chez l'homme.* — Dans le cas d'infection naturelle, on trouve le bacille de Pfeiffer chez les grippés dans les crachats, les sécrétions pulmonaires, le liquide pleural, le liquide céphalo-rachidien, l'urine et le sang. (Expériences d'Orticoni et Antoine, en 1918, et de Netter, Mozer, Abt et Henri Durand.)

Dujarric de la Rivière trouve le bacille de Pfeiffer dans les hémocultures de grippés graves, mais il est généralement associé au pneumocoque ou au streptocoque.

Chez les personnes saines — rarement — et plus souvent chez les tuberculeux (Messerschmidt), le bacille de Pfeiffer a été trouvé dans les crachats.

Chez les grippés, on le rencontre surtout dans les trois premiers jours de la maladie. Pfeiffer et Kristensen ont insisté sur le fait que le bacille de Pfeiffer est isolé au début, mais que, par la suite, on le trouve toujours associé au pneumocoque, au streptocoque, au staphylocoque.

A l'autopsie, R. Malone et Williams, d'autre part, font la même constatation. MM. Bezançon et Legroux apportent des notions plus démonstratives encore. D'après leurs expériences d'autopsie, ils ne rencontrent le bacille de Pfeiffer que dans les lésions peu graves. La présence du bacille de Pfeiffer devient beaucoup plus irrégulière, beaucoup moins apparente, dès qu'il s'agit de lésions histologiques graves, ayant entraîné la mort. Dans ces cas-là, on trouve beaucoup de pneumocoques, beaucoup de streptocoques et quelques rares bacilles de Pfeiffer. Legroux écrit : « Suivant que le prélèvement bactériologique est fait à la périphérie ou au centre d'une lésion pulmonaire constituée, on remarque l'abondance plus grande du bacille de Pfeiffer du côté du parenchyme sain, tandis qu'au centre de la lésion on trouve le pneumocoque et le streptocoque. »

L'hémoculture, l'autopsie, contribuent donc à préciser cette notion que le bacille de Pfeiffer n'est pas seul dans les lésions graves et que, lorsqu'il est isolé, les manifestations pathologiques sont bénignes.

INOCULATION. — L'inoculation semble elle aussi venir confirmer ces conclusions. Voici une série d'expériences intéressantes :

Schmidt et Jentsch inoculent 19 personnes par voie nasale. Au bout de huit jours, on trouve bien le bacille de Pfeiffer, mais aucun symptôme grave n'est signalé.

Ishiwara badigeonne le pharynx de quatre personnes avec une culture de bacille de Pfeiffer. Une seule d'entre elles fait une légère fièvre (38°2). Quant à l'inoculation sous-cutanée, pratiquée sur quatre autres sujets, elle reste parfaitement improductive.

Cecil et Steffen instillent dans le nez de quelques sujets quelques gouttes d'une culture de bacille de Pfeiffer : aucun symptôme de grippe grave.

Schmidt, par badigeonnage ou inoculation nasale, n'obtient qu'un seul cas de grippe sérieuse sur 9 inoculations. Pourtant, le bacille de Pfeiffer provenait d'un malade atteint de pneumonie grippale.

Mlle Kopp, assistante de V. Fennyvessy, directeur de l'Institut d'hygiène de « l'Elisabeth Universitat », se fait pulvériser, dans les fosses nasales, une culture de bacilles de Pfeiffer, provenant d'une grippe grave et repiquée tous les jours sur milieu de Levinthal. Le syndrome grippal évolue en trois ou quatre jours. Mais on ne note aucune complication.

Mlle Kopp et M. Fennyvessy font une autre expérience dans un service d'ophtalmologie. Sur quatre malades inoculés au niveau de la conjonctive, deux seulement contractent une grippe légère, sans complication.

Le docteur Lubinsky, de Breslau, s'instille dans la conjonctive une souche de bacille de Pfeiffer : il contracte une conjonctive grave et une légère grippe.

De cette série d'expériences, nous concluons que si l'inoculation du bacille de Pfeiffer peut provoquer un syndrome grippal de début, elle n'a jamais réalisé une évolution avec complications graves et mortelles.

Certes, pour certains auteurs, les pourcentages de la présence du bacille de Pfeiffer chez les grippés sont très élevés (9 p. 100). (Mais, pour d'autres auteurs, le pourcentage donne des chiffres bien moins probants. C'est ainsi qu'Ishiwara ne le rencontre que dans 60 p. 100 des cas.)

De plus, il faut remarquer que le bacille de Pfeiffer se rencontre dans des cas de maladie qui n'ont rien de commun avec la grippe. Messerschmidt le trouve chez 13 p. 100 de tuberculeux. Philibert prétend même qu'il pullule dans les broncho-pneumonies de la rougeole et de la scarlatine.

La spécificité du bacille de Pfeiffer, agent de la grippe, est donc loin d'être indubitable. Actuellement, on tend de plus en plus à ne le considérer que comme un simple saprophyte. La question du microbe spécifique de la grippe semble donc rester en suspens.

L'épidémie de 1918-1919 activa encore les recherches, et les résultats obtenus donnèrent à penser aux expérimentateurs que la grippe pouvait être due à un virus filtrant.

II. — Le virus filtrant grippal.

La spécificité du bacille de Pfeiffer étant mise en doute, et, d'autre part, la notion d'un virus filtrant grippal se faisant jour, des recherches furent entreprises dans différents pays.

En 1918, Selter en Allemagne, Ch. Nicolle et Lebailly, puis Dujarric de la Rivière en France, filtrent des crachats de grippés. L'inoculation de ce filtrat produit une grippe expérimentale qui se traduit par : céphalées, douleurs des membres inférieurs, asthénie, et dysphagie légère.

En 1919, au Japon, pendant l'épidémie qui fut très grave, Yamanouchi et ses collaborateurs confirment ces expériences.

Tous les auteurs concluent donc à l'existence d'un virus grippal, qui serait l'agent spécifique de l'infection.

Mais quelle est la nature de ce virus ? Le problème des virus est en général très controversé. A plus forte raison, lorsqu'il

s'agit de virus grippal, les discussions abondent et la nature de ce virus est loin d'être rigoureusement définie.

Cependant, les belles expériences d'Olitsky et Gates semblent préciser les notions assez vagues que nous avons à ce sujet. Olitsky et Gates ont montré, en 1921, que ce virus, qu'ils appellent *Bacterium Pneumosintes*, traverse bien les filtres, mais qu'il est quand même visible et parfaitement cultivable. Ces deux auteurs cultivent le *Bacterium Pneumosintes* sur milieu de Smith-Noguschi, au contact immédiat de fragments d'organes, et ils ajoutent, par la suite, dans toutes les boîtes ensemencées, du liquide d'ascite. Le repiquage rendrait le *Bacterium Pneumosintes* encore plus apparent.

D'ailleurs, le *Bacterium Pneumosintes* serait aussi obtenu sur milieu solide, en anaérobiose, sur de la gélose au sang. Mais la culture est très lente à se former. Elle présente l'avantage d'être nettement isolée, alors que sur milieux liquides à ascite, les micro-organismes se trouvent en suspension et peuvent être confondus avec les précipités formés.

Le virus filtrant étant décelé, cultivé, il s'agit d'établir maintenant son rôle pathogène.

Rôle pathogène du Bacterium Pneumosintes.

Olitsky et Gates choisissent le lapin comme terrain d'expérimentation. Si on vaporise dans la trachée d'un lapin une culture de *Bacterium Pneumosintes*, il se produit, dès le deuxième jour, des phénomènes généraux rappelant en certains points la grippe humaine : hyperthermie légère et leucopénie, comme dans la grippe humaine.

L'animal guérit toujours au bout de trois jours, à moins que l'on ne provoque des infections secondaires.

Si on sacrifie l'animal, pendant la maladie bénigne on ne trouve que des lésions pulmonaires sans gravité, au niveau desquelles on peut isoler le *Bacterium Pneumosintes*.

L'expérience suivante met en lumière le rôle, la virulence propre du *Bacterium Pneumosintes*. Olitsky et Gates inoculent un lapin par injection intratrachéale de *Bacterium Pneu-*

mosintes. Ce lapin présente quelques symptômes légers. Mais, trois jours après, Olitsky et Gates injectent par voie intraveineuse du pneumocoque, du streptocoque et du bacille de Pfeiffer, à une dose normalement inoffensive. Dès lors, le tableau change : les accidents bénins se transforment rapidement en affections pulmonaires graves, la plupart du temps mortelles.

Comme pour le bacille de Pfeiffer, c'est donc par association avec d'autres microbes que le *Bacterium Pneumosintes*, virus filtrant, deviendrait virulent; isolé, son action est insignifiante.

Notons, cependant, après les expériences de M. Boez, l'affinité très grande et très nette du *Bacterium Pneumosintes* pour le tissu pulmonaire. Dans le laboratoire d'Olitsky, à l'Institut Rockefeller, M. Boez fit l'expérience suivante :

Une inoculation intratrachéale de *Bacterium Pneumosintes* est pratiquée chez des lapins. Les symptômes de grippe légère sont très nets.

M. Boez sacrifie alors les animaux au deuxième jour de la maladie, et la biopsie des différents organes montre que le *Bacterium Pneumosintes* se trouve au niveau du poumon et ne se trouve que dans cet organe seul.

Peut-on trouver là une explication de la fréquence des complications pulmonaires dans la grippe? Peut-être, mais encore faudrait-il montrer que pour faire naître ces complications, la seule présence du *Bacterium Pneumosintes* est suffisante. Nous ne le pensons pas.

Enfin, Olitsky et Gates ont montré que le sérum des convalescents de grippe était, en général, agglutinant pour le *Bacterium Pneumosintes*. Sur 29 cas, 23 furent positifs, avec un titre d'agglutination variant entre 1/10 et 1/40.

Donc, pour ces auteurs, la grippe serait due à un virus filtrant différent du bacille de Pfeiffer, et qu'ils nomment le *Bacterium Pneumosintes*. Notons que leurs expériences ne font pas conclure à l'action directe de ce virus dans les cas graves.

III. — Formes filtrantes du Bacille de Pfeiffer.

En 1920, Carl Prausnitz soumet une hypothèse nouvelle sur la nature du virus filtrant de la grippe. Reprenant une notion ancienne, depuis longtemps signalée par Pfeiffer lui-même, Carl Prausnitz soutient que les « granules » observés par Pfeiffer, et dont la culture donne du bacille de Pfeiffer, peuvent traverser les filtres et qu'ils constituent donc une forme filtrante de ce bacille.

En 1922, H. Happe met en valeur le bien-fondé de cette affirmation en ensemençant sur bouillon Levinthal le filtrat obtenu par passage de cultures de Pfeiffer à travers des bougies Berkefeld. L'expérience fut assez heureuse, puisque Happe obtint 8 cultures postérieures sur 51 filtrations.

Reprenant cette même expérience, Dujarric de la Rivière avoue n'avoir obtenu aucune culture sur 40 filtrations.

Cependant, ce dernier auteur a obtenu un certain nombre de résultats positifs en filtrant du liquide péritonéal de cobayes dans le péritoine desquels il avait préalablement injecté du bacille de Pfeiffer.

*
* *

De cette étude succincte sur la recherche de l'agent spécifique de la grippe, que conclure?

Bacille de Pfeiffer? Formes filtrantes du bacille de Pfeiffer?

Virus filtrant, *Bacterium Pneumosintes*?

Nous avons notre indécision.

Le bacille de Pfeiffer conserve ses partisans. Certes, le bacille de Pfeiffer est agglutiné par le sérum des grippés convalescents dans la majorité des cas. On ne peut pas plus nier que le bacille de Pfeiffer se trouve au début de la maladie, chez les grippés, tant qu'elle ne se complique pas. Il est, d'autre part, indéniable que l'inoculation du bacille de Pfeiffer provoque des phénomènes morbides assez nettement semblables à ceux de la grippe.

Mais, d'autre part, que penser de la spécificité d'un microbe,

prétendu agent pathogène de la grippe, qui est agglutiné par le sérum de malades atteints de rougeole, ou de coqueluche? Que penser de la spécificité du bacille de Pfeiffer, lorsqu'on voit le sérum de grippés agglutiner avec autant d'aisance le pneumocoque que le bacille de Pfeiffer lui-même? Que penser d'un microbe spécifique d'une maladie qui n'est grave que par ses complications, lorsqu'il faut constater que le bacille de Pfeiffer se trouve très rarement au niveau des complications graves?

Admettre l'existence d'une forme filtrante du bacille de Pfeiffer sur les résultats isolés et peu probants (8 réussites sur 51 tentatives) d'un auteur dont les expériences n'ont même pas pu être renouvelées?

Suivre la mode, adopter l'opinion du jour et admettre, avec Olitsky et Gates, que le *Bacterium Pneumosintes* est l'agent spécifique de la grippe? Certes, les expériences sont sérieuses. Elles nous mettent en présence de faits positifs et donnent une impression incontestable d'irréfutabilité. L'inoculation, le microscope, l'agglutination apportent des témoignages de poids.

Mais nous devons formuler deux objections :

D'abord, il manque aux expériences d'Olitsky et Gates des observations d'infections en série provoquées par le *Bacterium Pneumosintes*. Ensuite, après les belles expériences faites par Olitsky et Gates, l'expérience cruciale indispensable était d'inoculer la maladie à un animal neuf, avec un virus ayant préalablement contaminé un autre animal. Rien ne prouve, en effet, que le premier animal ne succombe pas à une action toxique du filtrat.

Enfin, malgré les grandes précautions prises par les expérimentateurs, les bougies servant au filtrage peuvent être une source d'erreurs, même lorsque les bougies ont été sérieusement éprouvées.

Nous terminerons cette discussion sur les recherches de l'agent spécifique de la grippe par l'exposé des idées de J. Teissier à ce sujet (*Paris Médical*, 1920) :

« Le virus filtrant est-il le germe primitif de l'infection grippale? Son absence dans le sang et sa lenteur relative d'incubation semblent peu favorables à cette hypothèse.

Il est beaucoup plus, probablement, un simple élément d'association au même titre que pneumocoque ou streptocoque.

Puis, dépassant ces considérations déjà proposées, J. Teissier suggère une interprétation nouvelle du rôle du virus filtrant.

Pour cet auteur, le virus filtrant jouerait le rôle de « bactériophage » vis-à-vis de l'élément primitif de la même façon que le bactériophage d'Hérelle vis-à-vis du gluz dans la dysenterie ou du bacille d'Eberth dans la fièvre typhoïde.

Ce rôle nouveau conféré au virus filtrant pourrait expliquer, entre autres choses, le collapsus et la rechute de la grippe (qui traduiraient la lutte entre le bactériophage [virus filtrant] et le germe causal de l'infection grippale).

L'idée est, certes, ingénieuse. Les preuves scientifiques manquent.

D'ailleurs, la nature même de l'agent spécifique de la grippe, par rapport au but de cet ouvrage, nous importe peu. Ce que nous voulons faire ressortir des expériences citées, c'est que bacille de Pfeiffer ou *Bacterium Pneumosintes* ne sont pas les agents dangereux de la grippe. La grippe *en elle-même* n'est pas grave. Fièvre à 38 degrés, courbature, céphalée n'ont jamais causé la mort. Et l'inoculation a montré nettement que bacille de Pfeiffer ou *Bacille Pneumosintes* ne peuvent pas, à l'état isolé, provoquer de phénomènes pathologiques présentant quelque gravité. La grippe n'est grave que par ses complications terribles, qui seules provoquent la mortalité élevée des épidémies. Ce que nous voulons montrer, c'est le rôle insignifiant du bacille Pfeiffer ou *Bacterium Pneumosintes* dans ces complications à côté du rôle prépondérant des autres microbes, des « microbes associés », nous voulons parler du pneumocoque, du streptocoque et du staphylocoque.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE MICROBIENNE DES COMPLICATIONS GRIPPALES

I. — Les complications de la grippe.

Nous voulons les énumérer simplement, comme pour mieux montrer leur diversité.

En dehors de la forme hypertoxique d'emblée, assez rare, et dont la pathogénie reste dans l'ombre, en même temps que la nature du virus spécifique, nous classerons :

1° dans les gripes à forme respiratoire, les complications suivantes : laryngite, angine, bronchite, congestion pulmonaire, broncho-pneumonie, œdème aigu, pleurésies sèches et purulentes, pleurésies diaphragmatiques et interlobaires, gangrène pulmonaire — autant dire, toute la pathologie pulmonaire;

2° dans les gripes à forme nerveuse, les complications suivantes : phénomènes méningés, phénomènes ataxo-dynamiques, séquelles nerveuses de convalescence, complications à forme encéphalique, psychoses grippales, névrites et polynévrites;

3° dans les gripes à forme intestinale : grippe dysentérique ou cholériforme;

4° dans les gripes à forme cardiaque : péricardite, endocardite, myocardite avec bradycardie, ou arythmie, cœur grippal syncopal, cœur grippal névralgique, artérites, phlébites;

5° complications rénales : néphrites aiguës;

6° complications locales variées : sinusites, chinites, otites, parotidites, érythèmes divers.

Cette classification ne peut d'ailleurs servir qu'à mettre un peu d'ordre dans l'énumération fantasque de toutes les complications ou séquelles grippales, relevées dans les *Bulletins de la Société des hôpitaux de Paris*, dans les *Bulletins de l'Académie de médecine et de l'Académie des sciences*, dans les *Bulletins de la Société de biologie*, à la suite des épidémies graves qui dévastèrent la France.

Nous y trouvons, au hasard : gangrène pulmonaire postgrippale (Jean Loiseleur, B.S.H.P., 1920); névralgie du nerf laryngé supérieur postgrippale (Halphen, B.S.H.P., 1920); manifestations encéphalitiques en période grippale (Gesbach, B.S.H.P., 1920); paralysie des nerfs abdomino-génitaux postgrippale (Moreau, B.S.H.P., 1920); hyperesthésie douloureuse des téguments de la face par névrite trigémnique, complication d'une grippe légère (Hielu Hatziegann et Al. Pop, B.S.H.P., 1926); paralysie faciale postgrippale (Porot et Sengès, B.S.H.P., 1919); forme nerveuse primitive de la grippe (Bosc, B.S.H.P., 1920); orchio-épididymite sans gonocoque, postgrippale (Braussart, B.S.H.P., 1918); néphrite postérieure grippale (Sergent et Gaïa, B.S.H.P., 1926); alopecies consécutives à la grippe (Thibierge, B.S.H.P., 1918); paralysie isolée du grand dentelé postgrippale (Guillain, B.S.H.P., 1919); méningite à bacille de Pfeiffer (Boulanger-Pillet, B.A.M., 1920); phlébite grippale (Lereboullet, 1926), etc.

Cette énumération, impressionnante dans sa variété, nous amène à penser que la grippe sans complications n'est qu'à peine une maladie. Que sont, en effet, les courbatures passagères, la légère hyperthermie et la céphalée de la grippe simple, à côté de ces affections qui compromettent pendant de longs jours la santé, la tranquillité du malade, quand elles n'amènent point sa mort. Tout naturellement nous sommes porté à abandonner la recherche du virus filtrant, du microbe spécifique de la grippe, pour aller lutter contre les auteurs véritables de ces complications graves qui sont dues — le laboratoire nous l'a prouvé — non pas au bacille de Pfeiffer ou au *Bacterium Pneumosintes*, mais à d'autres mi-

crobes mieux connus de nous, et contre lesquels nous sommes par conséquent plus aguerris et mieux armés.

Quels sont ces microbes? Quelle est leur fréquence dans les complications de la grippe? Comment se substituent-ils secondairement au microbe spécifique de la grippe, primitivement incriminé?

C'est vers la solution de ces questions que vont s'orienter maintenant nos recherches, notre documentation — et de là découlera enfin notre thérapeutique.

II. — Etiologie des complications grippales. Rôle des microbes associés.

Legroux, dans le *B.A.M.*, écrit déjà, en 1919 : « Le fait principal dans les lésions pulmonaires de la grippe, c'est l'association et la succession de plusieurs bactéries : Pfeiffer, pneumo, strepto, *Micrococcus Aureus*, pneumobacille de Friedlander. Il semble que le Pfeiffer est le premier agent microbien, puisqu'il est remplacé par d'autres dès que la lésion devient grave. »

Meunier, dans le même journal, ajoute, en 1919 : « Le bacille de Pfeiffer vit en symbiose. Il y a le *Micrococcus catarrhalis*, le pneumo et le streptocoque, agents de complication évoluant pour leur propre compte sur un organisme déjà affaibli; et enfin, il doit y avoir un virus filtrant inconnu, dont le rôle reste à préciser. »

MM. Richet fils et Soubrane, étudiant les complications de la grippe, relèvent eux aussi une flore microbienne très variée : bacille de Pfeiffer, pneumocoque, *Micrococcus Catarrhalis*, streptocoque *pandemicus* (Segale), streptocoque *viridans* (Rosenow), streptocoque ordinaire, pneumobacille de Friedlander, etc., et enfin le *Bacterium Pneumosintes* qui « semble préparer le poumon à l'invasion et à la pullulation d'autres bactéries ».

Puis, Orticoni nous dit que chez un malade dont la première hémoculture n'a permis d'isoler que du Pfeiffer, on trouve à

la deuxième hémoculture, pratiquée quelques jours après, du pneumocoque et du streptocoque, très abondants, et quelques rares bacilles de Pfeiffer.

D'autres auteurs trouvent en plus dans les hémocultures : pneumobacille de Friedlander, et *Micrococcus Catarrhalis*.

En 1918, Courmont, Durand et Dufour publient, dans le *Bulletin de la Société de biologie*, le résultat de 258 observations sur les « microbes d'association dans la grippe ».

Sur 86 hémocultures *in vivo*, ils trouvent :

10 strepto;

1 pneumo;

0 Pfeiffer.

Sur 9 ponctions du poumon *in vivo*, ils trouvent :

1 pneumo;

2 strepto-*viridans*;

1 B. Pfeiffer + strepto hémolytique;

1 B. Pfeiffer + staphylocoque;

0 B. Pfeiffer isolé.

Sur 15 liquides pleuraux *in vivo*, ils trouvent :

13 strepto hémolytiques;

2 strepto *viridans*;

0 pneumocoque;

0 B. Pfeiffer.

Sur 33 sucs pulmonaires *in vitro*, ils trouvent :

7 strepto hémolytiques;

2 strepto *viridans*;

19 B. Pfeiffer + strepto hémolytiques;

1 B. Pfeiffer + pneumo;

2 B. Pfeiffer pur.

Sur 5 liquides pleuraux *in vitro*, ils trouvent :

1 B. Pfeiffer + strepto hémolytique;

1 strepto hémolytique + strepto *viridans*;

1 pneumocoque.

Examens de la rate, du rein, du foie *in vitro* :

jamais de Pfeiffer;

pneumocoque, une fois;

streptocoque hémolytique, souvent.

De ces nombreuses observations, les auteurs tirent les conclusions suivantes :

- 1° le pneumocoque joue un rôle inconstant;
- 2° le strepto *viridans* est peu virulent;
- 3° le strepto hémolytique est très virulent;
- 4° la recherche des microbes d'association, au cours d'une épidémie donnée, est à la base de tout traitement spécifique.

Dans la même publication, en 1918, Galé et Dechosal publient 103 observations, dont 37 cas avec complications graves, et ils concluent, eux aussi :

- 1° que le bacille de Pfeiffer ne se trouve jamais dans le sang ou le pus pleural;
- 2° que le pneumocoque est assez rare;
- 3° que le streptocoque hémolytique est très virulent.

Pour mettre au point ces notions, suivons la classification de Ménétrier et Stévenin, qui, dans le *Nouveau traité de médecine* de 1921, accordent un rôle d'importance égale au pneumocoque et au streptocoque.

1° *Pneumocoque*. — Toutes les pneumonies de la grippe sont dues au pneumocoque. Sa présence est démontrée en 1887, relevée très souvent par Netter en 1889. En 1918, on le trouve dans toutes les complications respiratoires de la grippe. On l'a même considéré parfois comme la cause de la grippe. Ménétrier et Stévenin admettent volontiers cette hypothèse pour un certain nombre d'épidémies saisonnières. En tout cas, c'est le plus fréquent des microbes de complications.

2° *Streptocoque*. — On l'isole souvent dès 1889, dans les complications; puis, en 1915 et 1916, dans le mucus nasal et pharyngé. Sa virulence est alors augmentée. On le trouve aussi dans les complications pulmonaires, dans les épanchements pleuraux principalement et dans les formes septicémiques (Le Marc Hadour). Si bien que Legale en fait le microbe spécifique de la grippe sous le nom de *Streptococcus Pandemicus*.

Lachelongue insiste dans le *P. médical* (1^{er} mars 1917) sur la

gravité du pronostic de la grippe, lorsque l'examen bactériologique des crachats des grippés révèle des streptocoques en chaînettes.

Donc, si le pneumocoque est le plus fréquent des microbes d'association, le streptocoque reste le plus virulent et le plus dangereux.

3° *Bacille de Pfeiffer*. — Constance très variable. Virulence imprécise.

4° *Microbes moins fréquents* :

1. Diplobacille de Roux, Teissier et Pittion;
2. *Micrococcus Catarrhalis* (Bezançon);
3. Sarcine blanche du poumon (Ménétrier);
4. Entérocoque;
5. Pneumobacille (Letulle et Frazesdames);
6. Staphylocoque (Bouchard-Legroux);
7. Diplocoques encapsulés (Folles);
8. Bacilles fusiformes (Mathers);
9. Spirochètes (Verbizier);
10. Métatétragène de Saccone.

Nous avons vu, dans les expériences relatées plus haut, qu'au moment des complications le bacille de Pfeiffer disparaît.

Nous nous trouvons dès lors en présence de microbes communs, qui semblent surgir pour venir aggraver la maladie.

D'où leur vient cette virulence soudaine? Comment se fait-il que ces microbes qui sont des hôtes normaux des voies respiratoires prennent tout à coup le rôle destructeur prépondérant dans un organisme qui les tolérait avec indifférence quelques jours avant?

C'est ce que nous allons essayer d'expliquer.

CHAPITRE IV

LA GRIPPE, MALADIE ANERGISANTE

Chez l'homme sain, pneumo, staphylo, streptocoque, gisent inactifs au fond de toutes les cavités en contact avec l'air extérieur.

Survient une grippe — maladie bénigne, due à un microbe inoffensif — la virulence de ces microbes se réveille soudain; dès lors, ils se multiplient, attaquent, infectent, se propagent, détruisent, et commettent des ravages. Ils se localisent, s'incrustent, provoquent des suppurations, sournoisement persistantes, des maladies chroniques, ou bien semblent s'unir pour dévaster en peu de temps l'organisme qui semble devenu leur proie.

Cette hypervirulence soudaine semble contraster avec un état de prostration du grippé — prostration qui se manifeste sous le microscope, même dans les éléments cellulaires incapables de réagir.

Il semble donc que le virus spécifique de la grippe prépare le terrain aux microbes associés. Violle disait : « il laboure un champ dans les sillons duquel vont germer à l'envi les microbes nocifs ». Ce virus rend l'organisme déficient, incapable de lutter contre une infection nouvelle. Il le paralyse, il empêche la surproduction nécessaire d'antitoxines et d'anticorps.

Mais son action nocive se borne là : simple « virus de sortie », il permet aux microbes associés (dont le pneumo et le strepto sont les plus dangereux) de faire subir leur action destructrice à des régions sans résistance, soumises à leur virulence exacerbée. La grippe est à peine une maladie. Sa plus grande gravité, c'est d'être une maladie anergisante.

Cette action anergisante de la grippe n'est pas une utopie. Elle est une réalité, mise en évidence, scientifiquement, dès le deuxième ou troisième jour de maladie chez les grippés par les expériences suivantes :

1° La cuti-réaction tuberculinique devient négative chez les sujets ayant eu précédemment une réaction positive. La réaction réapparaît après la guérison de la grippe.

2° Le même phénomène se passe avec le vaccin Lennerien.

Cette notion de maladie anergisante n'est point nouvelle d'ailleurs. Von Pirquet avait déjà dénoncé la rougeole comme maladie anergisante.

De tout cela, il résulte que le virus de la grippe met d'abord les malades en état d'anergie, puis, à la faveur de cet état de moindre résistance, les microbes associés, saprophytes normaux de la cavité bucco-pharyngée et des bronches, deviennent hypervirulents et gravement pathogènes.

Dès lors, rien ne semble plus mystérieux dans l'évolution capricieuse des complications. Nous connaissons maintenant les microbes auxquels elles sont véritablement dues. Et il nous devient bien apparent que lutter contre ces microbes, c'est lutter contre la grippe elle-même, et que seule cette lutte doit nous occuper, plutôt que le traitement symptomatique d'une maladie qui est rarement sérieuse d'emblée, et dont le germe véritablement spécifique est encore inconnu.

CHAPITRE V

THERAPEUTIQUE DE LA GRIPPE ET DE SES COMPLICATIONS

Nous ne discuterons pas des moyens thérapeutiques classiques employés contre la grippe au début et pendant son évolution. Ces moyens, prophylactiques et curatifs, sont logiques, nécessaires, indispensables même.

Si des soins suffisants de désinfection (méthode de Milne), d'isolement et de repos sont donnés à temps, il y a de fortes chances que la grippe reste bénigne et que ses complications soient insignifiantes. Cela s'explique par le fait qu'un organisme dont les voies aériennes sont désinfectées, et qui est stimulé par une médication appropriée, reste en état de défense vis-à-vis des microbes d'association.

Mais nous nous intéresserons plus spécialement aux cas des malades qui, étant grippés, continuent à vaquer à leurs occupations, à subir les fatigues journalières de leur profession, et qui ne s'alitent que lorsqu'ils sont à bout de forces. Nous envisagerons les cas des troupes en marches forcées, des équipes de travailleurs surmenés, des foyers où la nourriture insuffisante met en état de déficience physique des organismes débilités. Nous parlerons de ces épidémies brusques qui surviennent dans des villages non organisés, dans des campements volants, dans des circonstances telles que son apparition brutale et la rapidité de la contagion ne permettent point d'organiser une lutte, d'isoler les malades et de les soigner dès le début de la maladie. Car si l'épidémie de 1918 a été si meurtrière, c'est probablement en raison du désarroi universel au milieu duquel elle s'est produite. Enfin, nous citerons ces

complications qui, par leur chronicité, par la lenteur sournoise qu'elles mettent à évoluer, déroutent le praticien qui a tout essayé pour les enrayer.

Dans ces cas-là, la prophylaxie générale, la prophylaxie individuelle, la désinfection des muqueuses, les potions toniques, deviennent sans effet. Le mal n'est plus superficiel, il est profond, enraciné dans un recoin de l'organisme où les désinfectants ne peuvent l'atteindre. Il faut dès lors lutter contre le microbe causal en provoquant dans l'organisme l'apparition d'antitoxines capables de le détruire. Connaissant la fréquence des microbes de complication, il faut élaborer une thérapeutique spéciale à ces microbes, susceptible d'enrayer leur virulence accrue. De là viennent les tentatives de vaccinations antigrippales et de sérothérapie antigrippale.

Nous les énumérerons simplement dans l'ordre chronologique.

La vaccination antigrippale.

Immédiatement après la terrible épidémie de 1917-1918, plusieurs auteurs communiquèrent le résultat de leurs travaux et de leurs tentatives.

VACCIN ANGLAIS. — En 1917, on propose le « vaccin anglais antigrippal ». Il comprend 30 millions de bacilles de Pfeiffer, 100 millions de pneumocoques, 40 millions de streptocoques par centimètre cube. On l'injecte à raison de deux doses d'un centicube, à 40 jours d'intervalle. Au besoin, on pratique une troisième injection dix jours après. L'expérience porte sur 60.000 hommes répartis dans 24 territoires différents; 45.600 hommes sont vaccinés (7.000 à 1 dose, 8.600 à 2 doses).

Résultats :

Cas de grippe chez les non-vaccinés : 2060; 583 complications pulmonaires; 98 morts;

Cas de grippe chez les vaccinés : 221; 26 complications pulmonaires; 2 morts.

Certes, au point de vue prophylactique, en période d'épidémie, le vaccin anglais semble être utile et efficace. Mais il n'est pas sans présenter d'inconvénients.

1° D'abord, la vaccination se fait en dix jours au minimum. Mais, dans ces épidémies brutales, qui frappent les petites agglomérations, combien de cas peuvent se déclarer, et évoluer même jusqu'au dénouement fatal en cet espace de temps! Au cours de l'épidémie de 1917-1918, des personnes saines, en pleine santé, étaient brutalement frappées, et mouraient en huit jours, sans que l'on puisse rien tenter pour les sauver. La maladie peut donc évoluer avant que ne soit pratiquée la deuxième injection vaccinale, et c'est un grave inconvénient de la vaccination anglaise;

2° Ensuite, si le vaccin est absolument inoffensif chez les personnes saines, il devient dangereux et provoque des accidents d'aggravation chez les malades en incubation. Or, en période d'épidémie, dans une agglomération où la moitié des habitants sont alités, dans une famille dont deux ou trois membres sont déjà grippés et soignés par les autres, comment affirmer avec assurance que ceux qui restent ne sont point en période d'incubation?

Le vaccin anglais, s'il présente donc une valeur prophylactique indéniable, n'est pas sans défauts.

VACCIN LEGROUX. — En 1918, après que Renon eut communiqué à la S. A. M. son opinion au sujet de la sérothérapie anti-pneumococcique simple, qui lui donnait de bien meilleurs résultats que la vaccination anglaise, après que Caussaire et René Mignot eurent insisté sur l'excellente influence de la sérothérapie anti-pneumococcique au cours de l'infection grippale, Legroux présenta en 1918 son vaccin antigrippal, composé de bacilles de Pfeiffer, de pneumocoques et de streptocoques.

Après Legroux, Galé et Dechosal présentent en 1918 un « hétéro-vaccin », sensibilisé en faisant agir sur une émulsion microbienne (en sérum physiologique) de streptocoques isolés du pus pleural ou du sang des malades, puis chauffés deux

jours de suite à 56 degrés pendant quatre heures, à vingt-quatre heures d'intervalle.

Les auteurs rapportent 3 observations :

- I. — Grippe sévère avec œdème du poumon : aucun résultat;
- II. — Grippe avec congestion pulmonaire et frottements pleuraux : Guérison;
- III. — Grippe très grave (pleurésie purulente, et septicémie à strepto.) : Guérison.

Botelho présente en 1918 un autovaccin, qui n'a que l'inconvénient d'être long à préparer... et la grippe évolue rapidement.

Dans la même année, Orticoni et Barbié suggèrent l'idée d'un sérum spécifique ou parasécifique constitué par du sérum de chevaux convalescents de pasteurellose avec broncho-pneumonie. L'action antithermique de ce sérum est très nette. Quelques succès sont enregistrés.

Philippon, dans le *B. S. M. H. P.* (1918), propose un stock-vaccin mixte iodé. L'injection sous-cutanée contient 1 milliard de germes par centicube. Dans les complications graves, l'auteur déclare avoir obtenu des résultats satisfaisants, sans réaction dangereuse, par injection intraveineuse de 1 centicube de stock-vaccin contenant seulement 100 millions de germes.

Violle expérimente, à la fin de l'année 1918, une méthode d'autohémothérapie; il réinjecte dans le deltoïde du malade 20 centicubes de sang qui viennent de lui être retirés par ponction veineuse. Mais les succès de cette méthode sont contestés.

VACCIN AMÉRICAIN (Rosenow, « Studie in influenza and pneumonia. Further result of prophylactic inoculation », *Journal of American Medical Association*, 9 août 1919.)

Composition du vaccin = pour 1 centicube :

- 3.000 millions de pneumocoques (types différents);
- 1.000 millions de streptocoques;
- 500 millions de staphylocoques.

Doses :

Première : 1/2 centicube;

Deuxième : 1 centicube (7 jours après);

Troisième : 1 cc. 1/2 (7 jours après).

Résultats :

Vaccinés à 3 injections : 8.306. — Cas de grippe :

200 p. 1.000; 12 pneumonies.

Non-vaccinés : 9.388. — Cas de grippe : 31 p. 1.000;

1 pneumonie.

Dans une autre statistique :

Pour 94.000 vaccinés, 7.888 cas; 413 pneumonies;

Chez les non-vaccinés, pour 1.000 non-vaccinés : 281 cas;

21 pneumonies.

Minaker et Irvine, à San Francisco, enregistrent aussi des résultats satisfaisants avec vaccin contenant 500 millions de Pfeiffer, 7 millions de pneumo, 100 millions de strepto.

Si le vaccin de Rosenow est trop fort (réactions brutales), celui de Minaker et Irvine est trop faible.

En 1919, Navarro propose un vaccin assez semblable au vaccin anglais. Ce vaccin est prophylactique. Il contient des streptocoques variés, des pneumocoques stérilisés aux anesthésiques, au nombre de 100 ou 200 millions de germes par centicube. Navarro rapporte que, sur 5.000 vaccinations préventives, en Espagne, aucun cas de grippe grave n'a été signalé. Sur 70 Anglais vaccinés, il compte 2 morts, qu'il attribue à la prédisposition de la race anglo-saxonne. Pour éviter toute réaction déprimante, Navarro conseille 4 injections successives de 50, 100, 150 et 200 millions de germes par centicube.

En 1919, Quarelli, soucieux de réunir dans son vaccin tous les germes propres à une épidémie donnée, recueille les crachats de tous les grippés, surtout avec complications, et en fait un vaccin nouveau.

Puis, au cours de la même année, Chevrel, Ranquê, Senez et Gruat composent un vaccin mixte (pneumo-strepto) conte-

nant 1 milliard de germes par centicube, à injecter par voie intraveineuse.

C'est alors que Levaditi, dans les *B. de la S. B.*, prend la défense du vaccin de Quarelli, et rapporte que, sur une centaine de sujets injectés, aucun n'attrapa la grippe, bien que certains d'entre eux fussent en contact direct et permanent avec les grippés, de par leur métier d'infirmier.

Après un essai de vaccination, dans les gripes à forme digestive, par l'enterococcène de Thiercelin, signalons, en 1919, les tentatives de Dubard avec du sérum de convalescents, qui lui donnèrent 3 guérisons dans 5 cas très graves.

Grigaut, Moutier, Thiroloix, suivirent sa méthode en 1920.

En 1921, le Professeur Minet, de Lille, donne les premiers résultats obtenus avec son vaccin. La flore microbienne des crachats présente l'avantage de permettre l'élaboration d'un vaccin où les différents microbes existent dans les mêmes proportions que dans les crachats. Les microbes, isolés, cultivés et tués, sont réinjectés au malade.

En mars 1929, dans le *Bulletin général de thérapeutique*, J. Carles et F. Leuret concluent, après sept années d'expériences, que la vaccinothérapie doit toujours être tentée dans les cas d'affections pulmonaires chroniques. Les vaccins ne présentent pas de contre-indications réelles. Ils présentent des inconvénients minimes, des dangers insignifiants et, dans 70 p. 100 des cas, donnent de bons résultats : amélioration plus ou moins nette.

Puis, en 1924, Minet revient insister sur l'efficacité des vaccins polyvalents de la grippe (P. Lereboullet, *La grippe*.)

En mars 1929, dans le *Journal des praticiens*, le docteur Ramary préconise l'emploi du vaccin de l'Institut Pasteur. Ce vaccin est composé de streptocoques, pneumocoques, bacilles de Pfeiffer, *Micrococcus Catarrhalis*.

Deux à trois injections de 1/4 à 1 centicube, à quatre jours d'intervalle, à titre prophylactique.

A titre curatif, chez les grippés, injection quotidienne de 1 centicube.

Ces multiples tentatives, en sérothérapie ou vaccinothérapie, semblent bien montrer que les auteurs qui se sont occupés de la question « grippe » ont saisi toute l'importance que pouvait avoir le traitement par action directe sur les microbes de complications.

Certes, la composition des vacins immuables n'est pas tout à fait adéquate à la variété de la nature des germes microbiens, qui changent d'une épidémie à l'autre. Nous ne pouvons nier qu'il existe plusieurs streptocoques et plusieurs pneumocoques. Mais il nous semble un peu trop rigoureux d'affirmer que tel vaccin mixte, polyvalent, à strepto et pneumo, est condamné d'avance à l'échec. Si, en effet, il est fort possible que son action n'agisse pas sur tous les microbes de la maladie, il faut tout au moins admettre qu'il annihilera une partie des germes associés, ceux qui se rencontrent classiquement au niveau des voies respiratoires. C'est, tout au moins, une partie de l'action nocive des microorganismes associés qui est supprimée et c'est une toxicité contre laquelle l'organisme déjà fatigué du malade n'aura plus à lutter. Si le vaccin mixte n'est pas toujours une arme, c'est au moins une aide, et son rôle se bornerait-il là qu'il serait encore utile.

MM. les Professeurs Carles et Leuret écrivaient en mars 1927, dans le *Bulletin général de thérapeutique* : « Nous possédons dans la vaccinothérapie contre certaines affections broncho-pulmonaires une arme nouvelle, dans des cas où toute thérapeutique restait depuis longtemps inopérante. »

CHAPITRE VI

LA VACCINOTHERAPIE ANTIGRIPPALE PAR LE LIPOVACCIN DU DOCTEUR LE MOIGNIC

Après avoir fait l'historique de la vaccinothérapie antigrippale, après avoir essayé de montrer les avantages que comporte cette méthode dans le traitement de la grippe, nous voulons maintenant nous arrêter plus longuement sur un « lipovaccin antigrippal », préparé par le Docteur Le Moignic, en son laboratoire, à Paris.

L'emploi de ce vaccin nous semble indiqué dans l'intérêt du malade, vis-à-vis des complications à éviter et dans l'intérêt général, lorsqu'il y a épidémie de grippe dans une agglomération, donc au titre prophylactique.

Les tentatives d'immunisation faites avec les vaccins huileux avant 1916 avaient échoué à cause des abcès aseptiques qu'ils produisaient, semblables aux abcès de fixation.

Le 4 mars 1916, à la Société de biologie, Le Moignic et Pinoy remirent cette méthode en faveur. Leurs expériences furent trouvées si conculantes que le lipovaccin antityphique, par exemple, est à l'heure actuelle définitivement adopté en France dans les armées de terre et de mer.

Achard et Foix (*Bulletin Société biologie*, 18 mars 1916) vinrent appuyer par des expériences personnelles les idées nouvelles de Le Moignic et Pinoy.

Le principe du lipovaccin, c'est la substitution de corps gras à l'eau physiologique, comme agent vecteur, dans une préparation polymicrobienne.

Le Docteur Pons, dans un récent article, a montré encore l'importance de « l'excipient » en vaccinothérapie,

nées furent éprouvées par une inoculation de paratyphiques B. lisèrent d'abord l'huile de vaseline et la lanoline. La lanoline présente le double avantage de faciliter l'émulsion des cultures et d'absorber l'eau, ce qui favorise les échanges dans l'organisme et permet une résorption plus facile dans les tissus.

Le Moignic et Pinoy préparèrent d'abord un lipovaccin anti-paratyphique B. Treize milligrammes de bacilles d'Eberth furent incorporés dans 100 centicubes d'un mélange de vaseline lanoline camphrée (le camphre hâte la mort des bactéries).

Cette préparation fut injectée à 6 souris :

Première injection : $1/4$ de centicube;

Deuxième injection : $1/4$ de centicube douze jours plus tard.

Symptômes observés : Tachycardie (attribuée au camphre).

Quinze jours après la deuxième injection, les souris vaccinées furent éprouvées par une inoculation de paratyphiques B. Six autres souris-témoins furent inoculées aux mêmes doses.

Résultats :

1° les six souris témoins non inoculées meurent en cinq jours;

2° les six souris vaccinées supportent l'inoculation.

Dans la suite, Le Moignic et Pinoy préférèrent employer un mélange d'huiles végétales, parce que :

1° ils évitaient ainsi la formation de grumeaux dans la préparation;

2° l'émulsion microbienne est rendue plus facile;

3° les huiles végétales peuvent absorber une petite quantité d'eau.

I. — Préparation du lipovaccin antigrippal.

A. COMPOSITION. — Le lipovaccin antigrippal est composé de :

1° *Pneumocoques*. — Supercentrifugation de cultures, sur milieu de Truche liquide, de pneumocoques 1-2-3 et Madagascar.

Par centicube : 2 milligrammes, soit 4 milliards de pneumocoques variés.

2° *Staphylocoques*. — Culture sur gélose.

Par centicube : 1/2 milligramme, soit 1 milliard 300.000 germes.

3° *Streptocoques*. — Culture sur bouillon glucosé.

Par centicube : 1/2 milligramme, soit 1 milliard 500.000 germes.

4° *Entérocoques*. — Culture sur bouillon glucosé.

Par centicube : 1/2 milligramme, soit 1 milliard 500.000 germes.

5° *Bacille pyocyanique*. — Culture sur gélose ordinaire.

Par centicube : 1 milligramme, soit 2 milliards 300.000 germes.

Comment justifier dans le lipovaccin antigrippal la présence du bacille pyocyanique? Ce microbe n'est jamais relevé dans les cultures des complications grippales.

Le Professeur Delbet nous l'explique : « Ce n'est pas pour obtenir une vaccination antipyocyanique ». Mais le bacille pyocyanique est souvent bienfaisant. En effet, dans les plaies où il se développe abondamment, le streptocoque diminue peu à peu ou disparaît. Le bacille pyocyanique semble donc avoir une véritable action antimicrobienne thérapeutique. Ainsi semble s'expliquer sa présence dans le lipovaccin antigrippal.

6° Le Moignic et Pinoy considèrent le bacille de Pfeiffer, non comme un agent pathogène, mais comme un simple témoin de la grippe.

D'où son absence dans la composition de leur vaccin.

B. PRÉPARATION. — Chaque catégorie de germes est traitée à part et tuée à la température limite par chauffage.

C. EMULSION. — Le but du lipovaccin est de débarrasser la préparation vaccinale de toute l'eau d'interposition. Puis d'incorporer à l'huile, par l'intermédiaire d'un corps peu

agressif, les corps microbiens, de façon à obtenir une émulsion aussi fine que possible.

Les huiles dont on se sert sont des huiles végétales, débarrassées de toutes les impuretés, par supercentrifugation, traitées à basse température pour neutralisation et stérilisées par chauffage à l'abri de la vapeur d'eau (chaleur sèche).

Ces huiles sont enfin ultra-filtrées, pour les débarrasser des mucilages et autres impuretés.

En résumé, chaque centimètre cube de lipovaccin antigrippe contient 10 milliards 600.000 germes. Aucun autre vaccin n'arrive à injecter sans incidents et en une seule fois une telle quantité de microbes.

II. — Avantages du lipovaccin antigrippal.

Pour les mieux mettre en valeur, nous rappellerons successivement les objections faites aux vaccins antérieurs, principalement en suspension aqueuse.

1° Dans les vaccins préparés à l'eau physiologique, les microbes subissent des phénomènes de lyse rapide, qui font perdre au vaccin ses propriétés. On n'injecte plus qu'un autolysat. (Le Moignic et Pinoy, *Comptes rendus Société biologie*, 1926, p. 203). « Or, par suite de la rapidité d'absorption des toxines libérées, on obtient une réaction d'autant plus vive que les microbes sont d'autant plus autolysés. D'autre part, l'autolysat d'une émulsion microbienne donnée, peut constituer un milieu de culture favorable à la culture d'autres microbes. Enfin, on peut objecter que le même microbe peut se développer s'il a résisté à la chaleur et à l'éther. »

Pour toutes ces raisons, on ne peut injecter qu'une petite quantité de germes à la fois. D'où nécessité de plusieurs injections (vaccins antityphiques, T. A. B., vaccin anglais antigrippal).

Dans les lipovaccins, les microbes sont, au contraire, très peu altérés. L'autolyse est, sinon tout à fait évitée, du moins négligeable; les microbes sont, pour ainsi dire, « embaumés ». Le vaccin garde ses propriétés.

L'autolyse microbienne dangereuse étant évitée, on peut donc injecter en une seule fois les doses suffisantes de cadavres microbiens.

C'est ainsi qu'avec le lipovaccin antityphique, on inocule en une seule injection de 1 centicube, 5 mmgr. 5 de bacille d'Eberth, soit 7 milliards de microbes environ.

Or, 6 à 8 milliards semblent conférer l'immunité.

2° L'absorption de vaccin à excipient aqueux est rapide. Elle peut provoquer des accidents toxiques parfois très graves (choc vaccinal de Mery et Hall, phénomènes ataxo-dynamiques).

Tout au contraire, l'absorption de lipovaccin est remarquablement lente, mais ininterrompue. Les accidents toxiques sont évités. Nous n'en voulons pour preuve que l'expérience suivante :

a) l'injection sous-cutanée de 0 mg. 35 de sulfate de strychnine en solution aqueuse provoque la mort du cobaye;

b) l'injection sous-cutanée de 1/2 milligramme ou même de 1 milligramme de sulfate de strychnine en solution huileuse, est bien tolérée par le cobaye.

Le Moignic, dans le *Progrès Médical*, 1922, signale qu'on peut injecter par voie veineuse une dose de lipovaccin quatre fois supérieure à la dose mortelle de vaccin aqueux.

L'huile diminue donc le pouvoir toxique sans diminuer le pouvoir antigène. Nous pouvons considérer le lipovaccin comme une véritable anatoxine huileuse.

3° La présence de peptones et de corps peptonés (polypeptides, amino-acides) dans les vaccins aqueux provoque des réactions déjà signalées avec le bouillon de Delbet (1913) : température, 40 degrés; frissons, vomissements.

Ces réactions sont évitées par la préparation même du lipovaccin. La réaction générale est faible, sinon nulle. Légère élévation thermique. Réaction locale, passagère, consistant en un endolorissement léger.

4° On a reproché au « vaccin anglais antigrippal » d'être dangereux et de provoquer des accidents d'aggravation chez les sujets en incubation. Cet inconvénient a été d'ailleurs si-

gnalé, pour les vaccins hydro-curatifs en général, vis-à-vis des foyers bacillaires cliniquement éteints, par des chirurgiens comme le professeur Cunéo.

Le Moignic, dans le *Progrès Médical*, 1922, a, d'autre part, fortement insisté sur le danger de la vaccination préventive ou curative par les vaccins trop rapidement absorbés (ce qui est le cas des hydrovaccins). Ils risquent, en effet, d'éveiller ou d'exalter les foyers tuberculeux à l'état latent et échappant souvent aux investigations cliniques les plus minutieuses.

De nombreux médecins, étant aux armées, ont vu, dans la population civile, évoluer la tuberculose à la suite de vaccination antityphique par des hydrovaccins. La stérilisation par l'éther, dont l'action bactériolytique libère rapidement les toxines et provoque l'intoxication brutale de l'organisme, semble aggraver encore ces accidents d'évolution tuberculeuse.

« Le danger, affirme Le Moignic, est, sinon évité, du moins diminué par les préparations vaccinales en suspension huileuse. » Nous avons vu, en effet, que le lipovaccin est absorbé très lentement, et que, d'autre part, il ne s'y produit pas de lyse bactériologique.

Ces avantages sont symbolisés par le résultat des expériences de Peter Kolisky.

L'auteur inocule des lapins avec diverses préparations :

- 1° émulsions B. Shiga dans de l'eau physiologique;
- 2° émulsions B. Shiga dans des solutions de phosphates mono ou disodiques;
- 3° émulsion de B. de Shiga sensibilisés;
- 4° émulsion huileuse de B. de Shiga.

Le lipovaccin donne le meilleur résultat : une seule injection suffit à insensibiliser l'animal contre les doses normalement mortelles.

Résumons donc brièvement les avantages des lipovaccins vis-à-vis des autres préparations employées en vaccinothérapie :

- 1° pas d'autolysat des microbes;
- 2° pas d'intoxication consécutive;

- 3° absorption lente et continue;
- 4° pas d'absorption brutale de peptones et de corps peptonés, pas de choc;
- 5° pas d'influence sur l'évolution de la tuberculose à cause de la lenteur de l'absorption;
- 6° pas d'aggravation chez les sujets en incubation, pour la même raison.

Mais le lipovaccin présente encore des avantages, que nous allons énumérer, en dehors des qualités précitées :

1° Les microbes sont pour ainsi dire « embaumés ». Ils se trouvent à l'abri des phénomènes d'oxydation dans un produit à Ph. 7 — Ph. 7,2. D'où conservation plus longue. La durée des propriétés antigéniques est assurée pour une période supérieure à dix-huit mois.

2° La préparation même du vaccin permettant, pour ainsi dire, un dosage de l'absorption, on peut augmenter considérablement et sans danger le nombre des germes injectés.

3° *Réaction locale. Avantages de cette réaction.* — La réaction locale au point d'injection du lipovaccin, loin d'être nuisible, semble, au contraire, favorable. Moins brutale qu'un abcès de fixation, la réaction locale semble tout aussi efficace.

Elle réalise une phlegmasie de fixation, sans suppuration apparente, épargnant les éléments cellulaires de défense, tout en provoquant leur apparition : c'est un véritable abcès de fixation sans suppuration. Expérimentalement, on a d'ailleurs contrôlé cette élévation du taux des antitoxines provoquée par la réaction locale d'une substance irritante non toxique.

Ce phénomène réalise précisément le but recherché par Le Moignic et Pinoy. Par l'originale idée d'une émulsion des bactéries dans des corps gras, Le Moignic et Pinoy ont réussi à provoquer, sous la forme d'une légère réaction locale, une mononucléose, une polynucléose et une lymphocytose généralisées.

Cette hyperleucocytose s'explique d'ailleurs : la résorption des corps gras exige, en effet, la présence de mononucléaires et de lymphocytes, producteurs de lipases. D'où, dans le ter-

ritoire lymphatique, au niveau de l'inoculation, suractivité lymphatique. L'expérience montre que le taux des moyens mononucléaires passe de 35 à 48 p. 100 après une injection de lipovaccin T.A.B. sur le lapin.

Comme conséquence immédiate de cette hyperleucocytose, on note une élévation du taux des agglutinines. C'est ainsi que 4 injections sous-cutanées de 1 centicube d'émulsion huileuse au 1/10^e de B. typhique, à cinq jours d'intervalle, porte le taux des agglutinines à 1/40.000 chez le lapin.

Il semble donc bien démontré que la réaction locale due à l'injection d'huile amène une lymphocytose, une polynucléose et une mononucléose qui ne peuvent qu'aider à la défense de l'organisme. L'hyperleucocytose ainsi provoquée ne sert plus, comme dans les vaccins aqueux, à une lutte contre les toxines dégagées par le vaccin lui-même, et dues à l'autolysat des bactéries. La seule présence de l'huile provoque l'apparition d'un secours dont l'utilité n'est pas discutable, puisqu'il est le fondement même de la défense organique.

Or, dans le cas plus spécial de la grippe — maladie anergisante — l'avantage du lipovaccin, de par cette dernière qualité, nous apparaît plus grand encore.

Dans un organisme qui ne réagit plus, qui ne lutte plus contre la multiple invasion des microbes associés, comment nier la valeur d'une thérapeutique telle qu'en luttant directement contre ces microbes, elle provoque en même temps par sa seule composition organique, l'apparition d'un apport supplémentaire de secours phagocytaires.

Nous avons en main un vaccin qui ne choque pas, qui n'aggrave pas, qui n'intoxique pas, et qui provoque, en plus de son action antigénétique, une hyperleucocytose de défense dans un organisme affaibli réagissant sans vigueur.

Pour toutes ces raisons, le lipovaccin antigrippal méritait d'être essayé. Les résultats qu'il a donnés jusqu'ici, bien qu'ayant encore l'évident défaut d'être basés sur un nombre de traitements restreints, semblent, cependant, démontrer son efficacité réelle dans la grippe et dans ses complications.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

Nous avons classé les observations qui suivent selon la forme clinique des complications, pour mieux faire ressortir l'action du lipovaccin, quel que soit l'organe plus spécialement affecté.

Toutes les observations qui suivent sont dues à l'amabilité de M. le Médecin colonel Blanchard, Professeur à l'Ecole d'application des troupes coloniales, à Marseille.

A. — Observations de cas de grippe pulmonaire.

OBSERVATION I.

M. de C., 48 ans, commerçant portugais, présente une atteinte brutale de grippe pulmonaire au mois de novembre 1924 au cours d'une épidémie qui sévit sur les rives du Stanley Pool, au Congo.

Début le 2 novembre, par un frisson violent, qui en impose tout d'abord pour une atteinte de paludisme. La recherche de l'héματοzoaire pratiquée en goutte épaisse reste négative. Bientôt se manifestent des signes septicémiques. Fièvre à grandes oscillations, pouls rapide et filant, délire, accompagnés de symptômes pulmonaires, d'abord diffus, dans les deux poumons, sous forme de râles ronflants et vibrants, puis finalement localisés à un gros foyer de râles sous-crépitants au niveau de la base droite.

Les traitements classiques, révulsion, tonicardiaques, antiseptiques pulmonaires, n'amènent pas la sédation des signes et l'état est le même le 6 novembre, soit quatre jours après le début de la maladie.

On pratique alors sous la peau de la paroi abdominale une injection de 1/2 centicube de lipovaccin antigrippe.

La température, qui était à 40 degrés, monte à 40°6 deux heures après l'injection, mais, dans la soirée, on observe une détente brusque de tous les symptômes. La respiration devient plus aisée; les pulsations, qui oscillaient autour de 140, retombent à 120; la température n'est plus qu'à 38°6.

Le lendemain, l'amélioration de l'état général est encore plus manifeste. On fait une seconde injection de 1 centicube de lipovaccin : les symptômes pulmonaires congestifs disparaissent alors très rapidement.

Mais, huit jours après être entré en convalescence, le malade se plaint à nouveau d'un violent point de côté au niveau du mamelon droit. A la percussion : submatité. A l'auscultation : foyer de râles sous-crépitaux.

On pratique aussitôt une troisième injection de 1 centicube de lipovaccin. A la suite de cette injection, les signes s'atténuent et ne sont plus perceptibles au troisième jour.

Après cette rechute, rapidement enrayée, la guérison est définitive.

OBSERVATION II.

P. R..., missionnaire des Missions africaines, 42 ans. Organisme fatigué par de longs séjours coloniaux.

En décembre 1924, étant en tournée, P. R... est brusquement atteint de fièvre, céphalalgie, rachialgie, et courbatures. Transporté à la Mission de Brazzaville, on l'examine le 17 décembre. On élimine rapidement, par les examens hématologiques, le paludisme et la fièvre récurrente. D'autre part, l'apparition de signes pulmonaires joints à la notion d'épidémicité grippale orientent le diagnostic.

La forme est grave, chez P. R. Les signes généraux, hyperthermie, délire, tendance hémorragique, épistaxis abondantes, sont très marqués. Les signes locaux sont d'abord atténués; submatité légère et obscurité respiratoire au niveau des deux bases, mais surtout à gauche; expectoration peu abondante de crachats rosés.

Premier traitement. — Révulsion, tonocardiaques, sérum antipneumocoque (100 cc. 3 par jour), huile camphrée, digitaline.

Résultat. — Le malade est de plus en plus prostré et sans frisson, sans point de côté accusé, les signes pulmonaires discrets du début se transforment en un foyer de condensation nette qui transmet le souffle glottique avec un timbre tubaire intense.

Deuxième traitement. — Le 21 décembre, on injecte sous la peau de la région antéro-externe de la cuisse 1 centicube de lipovaccin antigrippe. Pas de réaction hyperthermique à la suite de cette injection. Mais, dès le lendemain, les signes généraux sont atténués de façon considérable, le délire cesse, la température descend de 2 degrés, le rythme cardiaque se régularise. La dyspnée persiste ainsi que le foyer pneumonique.

Le 23 décembre, seconde injection de 1 cc. 1/2 de lipovaccin antigrippe. Dès lors, la résolution de la condensation pulmonaire se manifeste rapidement. Le souffle disparaît. On n'entend plus qu'une couronne de râles sous-crépitants très localisés.

Les 25 et 29 décembre, on fait une nouvelle injection de 1 cc. 1/2 de lipovaccin. Le malade guérit sans aucune rechute et peut reprendre toute son activité, sans aucune séquelle, dès le milieu de janvier.

OBSERVATION IV.

O... (C.), employé de commerce à Brazzaville, est atteint de grippe à forme respiratoire en septembre 1924. Début par bronchite diffuse généralisée avec température à 39 degrés. Toux, expectoration. Puis, quatre jours après le début de la maladie, apparition de râles fins d'œdème alvéolaire avec expectoration légèrement hémoptoïque, dyspnée, point de côté marqué, surtout à droite.

Le traitement usuel, révulsion, huile camphrée, tonocardiaques, provoque une atténuation très nette des symptômes. Au huitième jour, il semble que la convalescence soit proche. Mais un léger point de côté persiste, en même temps qu'un état fébrile à 38° 2, et l'auscultation permet de constater l'existence d'un petit épanchement dans la plèvre droite. La ponction ramène un liquide citrin, qui, inoculé

au cobaye, s'est montré par la suite dépourvu de toute origine bacillaire.

La réaction pleurale paraissant imputable à la lésion pulmonaire grippale primitive, on traite alors le malade au lipovaccin antigrippe. Dès le lendemain de la constatation de l'épanchement, on pratique des injections à doses croissantes de $1/4$, $1/2$, $3/4$, puis 1 centicube de lipovaccin, répétées à raison d'une injection par quarante-huit heures.

L'état général, qui était très déficient, est rapidement influencé dès les premières injections. En trois semaines, on constate la résorption totale du liquide épanché, la disparition de tous les autres signes pulmonaires et une augmentation de poids de 3 kilos.

Pendant les trois mois qui ont suivi cette atteinte grippale, le malade a refait quelques poussées fébriles avec courbatures, asthénie intense, céphalées vives et insomnies. La recherche de l'hématozoaire du paludisme a toujours été négative. Par contre, la reprise des injections de lipovaccin a toujours été aussitôt suivie du retour à la température normale.

OBSERVATION V.

K..., indigène trypanosomé à la première période, hospitalisé au Camp de ségrégation des sommeilleux, âgé d'environ 20 ans.

Au cours de la petite épidémie de grippe qui a sévi sur les malades du Camp, en janvier 1925, K... a présenté de la broncho-pneumonie avec phénomènes ataxo-dynamiques très graves. L'affection a évolué par poussées successives dans les deux poumons, se manifestant tantôt par des foyers assez étendus de râles sous-crépitants, tantôt par des zones de silence respiratoire. L'expectoration reste toujours très minime. La défervescence se produit au onzième jour de la maladie.

Mais bientôt après, la température remonte brusquement, prend une forme à grandes oscillations. Un point de côté violent s'installe et l'état général redevient fort grave.

Trois jours après, on perçoit les signes indiscutables d'un épanchement dans la plèvre droite. Une ponction exploratrice ramène du pus jaune sale, granuleux, peu abondant, dans lequel l'examen microscopique montre la présence de pneumocoques.

En raison de l'état général du malade et de la forme métapneumonique de cette pleurésie, on diffère l'empyème et on injecte d'emblée 1 centicube de lipovaccin. L'injection vaccinale n'est pas suivie d'hyperpyrexie. Le lendemain, chute de la température à 37°8 en même temps que les signes généraux subissent une atténuation très marquée.

Trente-six heures après la première injection de lipovaccin, on pratique une nouvelle injection de 1 cc. 1/2. Voici les résultats de cette seconde injection : disparition du point de côté, diminution rapide de la dyspnée perception faible, mais nette, du murmure vésiculaire à l'auscultation; l'obscurité liquidienne est réduite à une hauteur de trois travers de doigt.

Huit jours après la première injection de lipovaccin, après quatre injections, la ponction ne montre plus de liquide, bien que la matité persiste au niveau du point atteint.

Quinze jours après la première injection, le malade est en pleine convalescence : plèvre et poumon ont repris leur jeu normal.

OBSERVATION VI.

Mme C..., employée de commerce de l' « Afrique-Congo », 28 ans.

En pleine santé, début brusque par courbatures, céphalée intense avec éblouissements, vertiges, rachialgie, douleurs dans les membres, frissons, état nauséux et température à 40 degrés.

L'examen du sang aussitôt pratiqué permet d'éliminer paludisme et fièvre récurrente. Les signes respiratoires pathologiques, avec laryngo-trachéite, s'installent d'ailleurs très vite. A l'auscultation : sibilances, ronflements, et quelques gros râles muqueux disséminés dans toute la poitrine. Expectoration peu abondante.

On applique d'abord le traitement classique : ventouses, potion calmante, instillations goménolées dans le rhyno-pharynx. Pendant quatre jours, les signes d'auscultation : tachycardie, tendances syncopeales, accès de délire, hypotension marquée à 7 et 10.

Au sixième jour, on relève, au niveau de la pointe de l'omoplate gauche, la présence d'un foyer de submatité et d'obscurité respiratoire. La malade expectore quelques crachats rosés. La dyspnée est violente, mais sans point de côté.

On injecte alors 3/4 de centicube de lipovaccin antigrippe. Dès le lendemain matin, les signes généraux sont notablement atténués : la tachycardie diminue, le délire disparaît, la dyspnée fait place à une respiration régulière. Devant l'amélioration provoquée par le lipovaccin, on fait une nouvelle injection de 1 centicube. Les signes pulmonaires disparaissent alors rapidement. Les injections sont continuées jusqu'au retour complet à l'état normal, qui se produit en quinze jours; la malade présente une asthénie très peu marquée. Pas de rechute.

OBSERVATION VII.

A... (S.), commerçant portugais, est atteint de pneumonie grippale au cours de la petite épidémie saisonnière qui sévit au Congo à la fin de la saison froide. A... (S.) présente d'abord de petits phénomènes infectieux : coriza avec bronchite, fièvre, prostration, épistaxis répétées. Puis, en même temps qu'une série de petits frissons, la fièvre monte peu à peu à 40 degrés, pour évoluer ensuite de façon irrégulière, avec des rémissions de 1 degré. Point de côté peu marqué. Etat subdélirant.

L'examen du malade montre deux foyers bilatéraux de pneumonie, l'un au niveau du sommet droit, l'autre siégeant dans la région moyenne du poumon gauche.

Le souffle perçu au niveau de ces points est bien marqué, mais ne présente pas le timbre rude de la pneumonie franche. L'expectoration est peu abondante et légèrement rouillée. La dyspnée est intense. Le pouls est, par moment, arythmique.

En raison de la forme atypique de cette atteinte pulmonaire, de la gravité de l'état général, de la notion d'épidémicité, on injecte immédiatement 1 centicube de lipovaccin antigrippe sans aucun autre traitement médicamenteux.

L'action du lipovaccin sur les phénomènes généraux est nette et très rapide : dès le lendemain, la température, qui s'était maintenue toujours au-dessus de 39 degrés, tombe à 37°3 et le cœur-bat en harmonie avec la température. L'état subdélirant disparaît.

Les injections étant continuées à raison d'une injection de 1 cc. 1/2 toutes les trente-six heures, le souffle des foyers pulmonaires dispa-

raît à l'auscultation; il est remplacé par un grand placard de râles sous-crépitaux, qui persistent pendant une semaine.

La guérison se fait sans rechute, mais le malade présente une asthénie accentuée, sur laquelle trois dernières injections de lipovaccin ont une action thérapeutique très nette.

OBSERVATION VIII.

M..., indigène de race Bakongo, atteint de pleurésie purulente postpneumonique de type grippal. Il s'agit d'une pleurésie de la grande cavité, mais limitée par des adhérences. Le malade a été pleurotomisé. Le pus contient du pneumocoque et du streptocoque. L'état général est médiocre. Le malade présente, vingt-huit jours après l'intervention, une suppuration persistante et abondante. L'examen clinique montre, autour de l'orifice fistuleux, une large matité avec abolition complète du murmure vésiculaire. La radiographie n'a pu être pratiquée. Le lavage de la poche pleurale au Dakin, eau oxygénée ou eau iodée, n'entraîne aucune modification dans la quantité de pus quotidiennement expulsée.

Tout autre traitement étant suspendu, on tente alors un traitement au lipovaccin antigrippal (pneumo-strepto-staphylo-pyocianique) combiné au lipovaccin antipyogène (staphylo-strepto-pyocyanique). Voici comment le traitement est appliqué :

On continue sur ce rythme alterné pendant quinze jours.

1^{er} jour, 1/2 centicube de lipovaccin antigrippe;

3^e jour, 1/2 centicube de lipovaccin antipyogène.

A la cinquième injection (neuvième jour), l'écoulement purulent s'arrête brusquement et, dès lors, l'orifice fistuleux ne laisse plus sourdre qu'une sérosité claire, jaunâtre. L'examen cytologique de cette sérosité est pratiqué aussitôt. On n'y trouve que des lymphocytes sans aucun germe microbien.

A la huitième injection (quinzième jour), la fistule est cicatrisée. L'auscultation permet de percevoir, quoique faiblement, le murmure vésiculaire et quelques frottements pleuraux.

Un mois après, on ne relève plus aucun signe d'auscultation, mais il persiste un placard submat sur toute la périphérie de la cicatrice opératoire.

OBSERVATION IX.

M... (L.), 20 ans environ. Boy.

M... présente, au cours d'une épidémie de grippe, une broncho-pneumonie qui, traitée par la thérapeutique usuelle, évolue de façon favorable... en apparence. En effet, la zone de silence respiratoire qui siégeait au niveau de la région moyenne du poumon gauche s'atténue. On entend d'abord quelques râles sous-crépitaux, puis le murmure vésiculaire reparait à son tour. La chute de la température, l'amélioration de l'état général se produisent au huitième jour. M... semble guéri.

Mais trois semaines plus tard, le convalescent continue à être dyspnéique, asthénique. Il se plaint de points de côté, de sueurs nocturnes. Il expectore des crachats muco-purulents spumeux et abondants. A la percussion et à l'auscultation, on note une condensation du sommet du poumon gauche, au-dessus du foyer aigu primitif. On songe à la tuberculose. De multiples examens de crachats sont pratiqués; la recherche du bacille de Koch reste toujours négative, même après homogénéisation.

On songe alors à la possibilité d'une forme pseudo-tuberculeuse de la broncho-pneumonie grippale, et on commence, le 5 janvier, une série d'injections de lipovaccin antigrippe faites à trois jours d'intervalle, aux doses successives de 1/2, 1, 1 cc. 1/2, cette dernière répétée trois fois.

L'amélioration est tellement nette à partir de la quatrième injection, le malade éprouve une sensation de mieux-être tellement manifeste, qu'il insiste lui-même pour que les injections lui soient faites à une cadence plus accélérée. Les petites poussées fébriles du soir, les abondantes sueurs, l'asthénie, l'anorexie, ont disparu.

Mais l'état local est plus long à se modifier. Pendant près de trois semaines encore, la respiration reste soufflante et rude au niveau du sommet gauche. Un petit foyer de râles crépitaux persiste avec ténacité.

Huit semaines plus tard, une seconde série de cinq injections de lipovaccin amène la résolution de ces derniers signes pulmonaires. L'état général est parfait. Suivi pendant un an et demi, le malade n'a jamais plus présenté aucune manifestation pulmonaire.

B. Observations de gripes à forme digestive.

OBSERVATION X.

A... (F.), commerçant, présente au cours du mois d'octobre 1923, une poussée aiguë d'embarras gastrique fébrile. La langue est saburrale; la température oscille autour de 39 degrés. Les douleurs gastriques sont violentes, non influencées par l'ingestion d'aliments, s'irradiant dans tout l'abdomen et dans la région dorsale avec une hyperesthésie de la région épigastrique. Elles s'accompagnent de vomissements alimentaires très fréquents.

L'intestin lui-même est douloureux : on observe des coliques suivies d'évacuations diarrhéiques fréquemment répétées.

On élimine le diagnostic de paludisme avec réaction gastro-hépatique, celui de fièvre typhoïde, qui n'existe pas dans la région. Reste la grippe à forme digestive, avec laquelle concorde la notion d'épidémi-
cité.

Les purgatifs, les désinfectants du tube digestif, ne donnent aucun résultat appréciable. Au sixième jour de l'évolution de la maladie, l'état reste très grave.

Le 17 octobre (septième jour de la maladie), on injecte 1 centicube de lipovaccin antigrippe intramusculaire. Cette injection est suivie, trois heures après, d'un frisson assez violent.

Le lendemain, 18 octobre, on note une sédation très marquée de tous les signes gastriques. L'alimentation redevient rapidement possible. Mais une diarrhée abondante persiste, émise avec de vives coliques.

Le 19 octobre, nouvelle injection intramusculaire de 1 centicube de lipovaccin. La température, qui était le 17 octobre de 39 degrés, s'abaisse à 37° 4, après être passée, le 18 octobre, à 38 degrés. La fièvre ne remontera plus désormais. L'amélioration de l'état général est particulièrement frappante : le facies grippé du malade se détend, l'angoisse disparaît, l'asthénie est beaucoup moins prononcée.

Mais l'arrêt des signes intestinaux ne se produit complètement qu'après une troisième injection vaccinale : diarrhées et coliques

disparaissent, pour laisser place à une longue période de constipation.

Le malade, revu pendant un an, est complètement rétabli après une convalescence assez courte. Il n'a jamais présenté aucune rechute.

OBSERVATION XI.

J... (J.), administrateur, 40 ans. Atteint depuis de longues années d'entéro-colite chronique, J... (J.) fait, au mois d'octobre 1924, une poussée suraiguë, succédant à une atteinte de grippe à forme pulmonaire, qui se manifeste elle-même par de la bronchite fébrile et un foyer de congestion pulmonaire au niveau de la base du poulmon droit.

Assez brutalement, s'installe un état saburral des voies digestives avec intolérance gastrique, douleurs épigastriques très vives, diarrhées et coliques. La température, qui oscillait déjà autour de 38 degrés, remonte à 39°8. L'état général est très affecté et s'aggrave rapidement.

L'examen du sang et des selles est pratiqué à plusieurs reprises. On ne décèle ni paludisme, ni parasitisme intestinal. En particulier, on ne trouve ni amibes, ni bacilles dysentériques.

Au troisième jour de la maladie, on injecte sous la peau 1 centicube de lipovaccin antigrippe, dont l'action sur l'état général se manifeste d'emblée : la température tombe brusquement à 37°6; le pouls se régularise; l'asthénie extrême s'accentue. Puis, les signes gastro-intestinaux cèdent très rapidement par la continuation des injections vaccinales, à raison d'une par quarante-huit heures. Progressivement, les symptômes s'améliorent et la guérison complète est obtenue en une semaine. Aucune rechute postérieure.

C. — Complications grippales localisées.

OBSERVATION XII.

M... (B.), docteur en médecine, est atteint une première fois, en novembre 1918, à la Côte d'Ivoire, d'une grippe pulmonaire à forme broncho-pneumonique très grave. Depuis, au début de chaque

hiver, poussées de grippe pulmonaire relativement bénignes, mais qui se compliquent, en 1926 et 1928, d'otite moyenne gauche avec suppuration et perforation du tympan.

Lors de la dernière atteinte, en 1928, au sixième jour, des manifestations pulmonaires, alors que la température était déjà revenue à la normale, apparaissent, à gauche, des signes de catarrhe tubaire accompagnés de violentes douleurs et de perte de l'audition. A l'inspection, le tympan est gris terne, indiquant déjà la présence d'une collection de l'oreille moyenne. En même temps, la fièvre reparait et remonte à 39°6.

L'évolution grave de la première atteinte, en 1926, fait craindre une récurrence sérieuse; et, aussitôt, on injecte sous la peau, 1 centimètre cube de lipovaccin antigrippe.

L'action de ce traitement est tout à fait remarquable : dès le soir de l'injection, les douleurs auriculaires s'atténuent sensiblement; la sensation de tension, si douloureuse, dans toute la région, disparaît en même temps que se manifeste la perméabilité tubaire; l'audition est rendue possible.

Le lendemain de l'injection, la fièvre est à 37 degrés. Le surlendemain, nouvelle injection de 1 cc. 1/2 pour assurer le maintien de l'amélioration obtenue.

Au quatrième jour, aucun des signes n'existe plus. La température se maintient à la normale. L'examen du tympan, pratiqué au dixième jour, montre qu'il ne bombe plus, que son aspect terne s'est atténué, et qu'il y a résorption manifeste de l'épanchement séro-purulent qui avait envahi l'oreille moyenne. L'acuité auditive est redevenue parfaite dès la fin du premier mois.

OBSERVATION XIII.

A... (T.), mécanicien, atteint, en 1918, de grippe, ou cours de la pandémie mondiale, a conservé une sensibilité extrême au virus : à chaque passage de grippe saisonnière, il voit réapparaître un coryza intense accompagné d'angine, d'amygdalite; puis, après une sensation fort pénible de chaleur rétrosternale avec gêne respiratoire, de la bronchite s'installe et persiste avec ténacité pendant plusieurs semaines.

En 1924, au cours de l'attaque habituelle, le coryza fut particulièrement violent, et, au moment où il paraissait se calmer, de vives douleurs apparurent au niveau des sinus frontaux, principalement à gauche. Le malade mouchait du pus. La sensation de tension au niveau de la base du front était très pénible. La température oscillait aux environs de 38 degrés.

Les lavages chauds, les instillations nasales amenèrent un peu de soulagement, mais l'état local reste le même. On voit, au niveau du sourcil gauche, une rougeur diffuse, sans œdème de la peau, où la pression du doigt ne laisse pas de godet.

Le 7 novembre, on injecte sous la peau 1 centicube de lipovaccin antigrippe. Deux heures après l'injection, le malade éprouve de légers frissons. La sensation de tension augmente au niveau des sinus frontaux. La température s'élève à 40°1. Courbatures violentes.

Mais, dès le lendemain, une détente très appréciable se produit, tant dans les signes généraux que dans les symptômes locaux : l'apyrexie est complète; les douleurs sont très diminuées. On pratique alors une seconde injection de 1 cc. 1/2 de lipovaccin : dès ce moment, l'écoulement purulent par les fosses nasales se fluidifie, change de couleur. La pression devient indolore, au niveau des sinus frontaux.

Cet état de guérison presque complète se maintient, à la faveur d'injections pratiquées toutes les quarante-huit heures. L'asthénie disparaît peu à peu et la convalescence se poursuit sans incident.

Cependant, une légère sécrétion purulente du sinus, mélangée à chaque mouchage au mucus nasal, persiste encore pendant six semaines, malgré les injections hebdomadaires de lipovaccin, qui amènent cependant la disparition de la sécrétion au bout de ce temps-là.

Aucune rechute ne s'est produite pendant l'année suivante, au cours de laquelle le malade a pu être régulièrement observé.

OBSERVATION XIV.

Depuis une atteinte de grippe en 1921, R... (S.), industriel aux mines de Mindouli, présente un catarrhe chronique des trompes et

de l'oreille moyenne, surtout marqué à droite. Ce catarrhe se manifeste avec des intermittences plus ou moins rapprochées et caractérisées par des bourdonnements d'oreille, des douleurs plus ou moins vives et de la surdité. En même temps évoluent, avec hyperthermie très marquée, des poussées d'angines érythémateuses ou pullacées.

Au cours de ses séjours en France, le malade a subi de nombreux cathétérismes tubaires, des cautérisations des cornets et un traitement régulier d'instillations nasales au néocollargol.

Au début d'une nouvelle poussée aiguë, la vaccinothérapie lui est proposée : On fait une série d'injections de lipovacçin, à raison de deux injections par semaine et à des doses progressives de 1/2 à 2 centicubes. Cela pendant sept semaines.

Le malade retire de ce traitement un bénéfice considérable. Pendant les trois années où il nous a été possible de le suivre, l'amélioration rapide des symptômes chroniques a été nette au point de ne plus jamais occasionner aucune gêne dans l'exercice de sa profession.

OBSERVATION XV.

En décembre 1928, à l'Hôpital de Briançon, entre R... (B.), 25 ans, atteint de broncho-pneumonie d'origine grippale, avec évolution de foyers successifs dans les deux poumons, principalement au niveau des bases. L'état général est gravement atteint. L'infection évolue avec des poussées de haute température. Mais un abcès de fixation met fin à cet état septicémique. L'état des poumons s'améliore; on ne perçoit plus à l'auscultation que de petites bouffées de râles crépitants.

Cependant, un matin, à son réveil, le malade sent une douleur soudaine, très vive, dans l'oreille droite. Il éprouve aussi une impression de lourdeur, de tension. Le pharynx est douloureux à droite à chaque mouvement de déglutition. La température prise montre une hyperthermie : 38°2. L'examen de l'oreille droite laisse voir un tympan terne, grisâtre, non saillant.

Traitement. — Compresse chaude sur la région auriculaire,

huile goménolée dans les fosses nasales, lavages antiseptiques du rhino-pharynx.

La paracentèse du tympan ne paraît pas indiquée.

Au bout de quatre jours, aucun changement dans l'évolution de la maladie. On injecte alors 1 centicube de lipovaccin antigrippal sous la peau de la région deltoïdienne. Réaction générale assez vive au cours de la soirée : frissons, température à 39 degrés, courbatures. Mais, déjà, on note une diminution de la sensation de pesanteur auriculaire et de gêne dans la déglutition.

Deux jours après, une nouvelle injection de 1 cc. 1/2 de lipovaccin entraîne une disparition complète et définitive de la douleur et des signes généraux. Le tympan reprend son aspect normal.

Le malade, suivi, n'a jamais présenté de rechute.

II. — Séquelles grippales.

OBSERVATION III.

R... (B.), 31 ans, commerçant à Léopoldville. Atteint pendant le mois d'août 1924, à la période de la saison fraîche, de grippe avec prédominance de signes digestifs et nerveux.

Lés signes digestifs : diarrhée sanguinolente, épreintes, ténésme, ont pu en imposer pour une attaque de dysenterie. Malgré une recherche négative des amibes dysentériques, trois injections d'émétine ont été faites sans résultat.

Peu à peu, lentement, par le simple traitement symptomatique, les signes se sont amendés.

Mais lorsque nous revoyons le malade, trois mois après, en novembre 1924, nous le trouvons dans un état d'asthénie extrême. Il se plaint d'insomnies tenaces, d'incapacité presque complète à tout effort intellectuel et manque d'appétit. Guidé par la notion de grippe antérieure, d'épidémicité, et par les signes qu'il décrit, nous tentons de traiter cette atteinte de l'état général par des injections de lipovaccin antigrippe, songeant que nous nous trouvions en présence de simples séquelles nerveuses de la grippe.

Nous adoptons pour les injections le rythme suivant : $1/2$ centicube, $3/4$, puis 1 centicube, répétées 3 fois, les injections étant espacées de quarante-huit heures chacune.

Dès la troisième injection — en l'absence de toute autre thérapeutique tonique — on constate une sédation extrêmement nette de tous les signes d'asthénie, d'insomnie et de paresse intellectuelle.

Le malade recommence à faire chaque jour, à pied, sans fatigue, le trajet de son domicile à son bureau. Il dort mieux, se sent plus vaillant, et son anorexie disparaît. La diurèse, très réduite, se rétablit à son taux normal. La tension artérielle, qui était à 6×9 avant la première injection, remonte progressivement à 9×12 .

Il y a, dans ce cas, une action manifeste du vaccin sur les séquelles dues à l'imprégnation du système nerveux par les toxines grippales.

CHAPITRE VIII

VALEUR CURATIVE DU LIPOVACCIN ANTIGRIPPAL

Elle nous est indiquée par le tableau suivant, résumé des observations précédentes :

- Obs. I. — Amélioration nette d'une congestion pulmonaire en deux jours (2 injections). Rechute enrayée par une troisième injection.
- Obs. II. — Pneumonie double enrayée en quatre jours (4 injections).
- Obs. III. — Pleurésie rebelle, guérie en trois semaines (10 injections).
- Obs. IV. — Pleurésie à forme métapneumonique; sans empyème; disparition du liquide d'épanchement et guérison après 4 injections.
- Obs. V. — Congestion pulmonaire; guérison rapide (2 injections).
- Obs. VII. — Pneumonie double; guérison rapide (3 injections).
- Obs. VIII. — Pleurésie purulente à suppuration persistante; guérie complètement en quinze jours (8 injections).
- Obs. IX. — Broncho-pneumonie grippale; guérie après 8 injections.
- Obs. X et XI. — Guérison, après 3 injections, de deux gripes graves à forme intestinale.
- Obs. XII. — Catarrhe tubaire postgrippal; guéri en quelques injections.
- Obs. XIII. — Sinusite enrayée par deux injections.

Obs. XIV. — Catarrhe chronique des trompes et de l'oreille moyenne; complètement guéri par une série d'injections.

Obs. XV. — Otite guérie en deux injections.

Obs. III. — Asthénie extrême postgrippale, disparition complète par série d'injections.

Dans les cas observés :

- 1° Il n'y a jamais eu de réaction générale grave, ni d'hyperthermie notable;
- 2° Il n'y a jamais eu d'aggravation;
- 3° Il n'y a jamais eu de rechute grave;
- 4° Il y a toujours eu une amélioration très nette à la suite de la première injection;
- 5° La guérison a été obtenue dans des formes persistantes contre lesquelles la thérapeutique usuelle restait sans effets;
- 6° La guérison a été obtenue la plupart du temps par l'action seule du lipovaccin, toute autre thérapeutique étant supprimée.

L'ensemble de ces résultats semble assez avantageux pour que le lipovaccin soit tenté dans tous les cas de complications persistantes de la grippe. Dans les formes suraiguës, les observations nous manquent; nous réservons donc notre opinion sur l'indication de la vaccination de Le Moignic dans ces cas très graves, très brutaux, lorsque l'injection ne peut être faite dès le début. Il ne semble pourtant pas que l'absorption très lente du vaccin puisse provoquer un syndrome de choc ou d'aggravation.

En tout cas, dans les formes de grippe normale, au début, la vaccination paraît être indiquée. Car l'injection de lipovaccin ne peut pas amener une aggravation des symptômes, lorsque les complications ne sont pas encore apparues. Elle constitue au contraire une mise en garde précoce contre le strepto, le pneumo et les autres microbes d'association; de plus, elle provoque une hyperleucocytose générale, dont l'utilité n'est point à dédaigner.

CHAPITRE IX

VACCINATION PREVENTIVE

La prophylaxie des infections microbiennes par le lipo vaccin n'a pas été tentée méthodiquement, au cours d'une épidémie de grippe.

Depuis la terrible épidémie de grippe de 1917-1918, la grippe semble, en effet, ne s'être manifestée que sous des aspects assez bénins — les complications graves et la mortalité restant assez rares. Quelle est la cause de cette accalmie ? Sans doute le changement de terrain : la grippe, en 1918, trouva chez les peuples d'Europe, abattus et brisés par les angoisses, les privations et les fatigues de la guerre, un terrain propice à son évolution. Depuis 1918, on ne sait trop comment expliquer la disparition partielle des épidémies de gripes graves : organismes plus vigoureux ? Immunité acquise ? D'innombrables hypothèses peuvent être formulées.

Mais il faut malgré tout prévoir le retour de ces épidémies très rapides, envahissantes, généralisées, qui attaquent successivement, sans en épargner un seul, tous les habitants d'un village, tous les hommes d'un régiment, toutes les salles d'un hôpital, tous les élèves d'un pensionnat — et qui sèment le désarroi favorable à leur libre évolution.

L'action du lipovaccin serait-elle efficace, si, dès l'apparition des premiers cas, la vaccination prophylactique était pratiquée sur tous les individus d'un même groupe ?

Bien que nous n'ayons aucun rapport, aucune statistique, nous n'hésitons pas à répondre par l'affirmative.

Nous basons notre affirmation sur deux observations qui nous ont conduit à apprécier fortement la valeur prophylactique des autres lipovaccins.

Appartenant à une école militaire, où la vaccination préventive antityphique est pratiquée réglementairement chaque année sur un effectif de 300 à 400 élèves, nous ne relevons, au cours des quatre dernières années, qu'un seul cas de typhoïde. Encore celui de nos camarades qui fut atteint n'avait été vacciné que quatre à cinq jours avant. Nous avons été impressionnés par cette statistique portant sur 1.200 à 1.500 sujets.

D'autre part, Paul Heitz, dans sa thèse (Paris, 1923) sur « *la vaccination préventive et curative de l'infection puerpérale à streptocoque par le lipovaccin* », rapporte des statistiques probantes. La vaccination antistreptococcique au lipovaccin ayant été méthodiquement pratiquée pendant neuf mois sur la moitié des malades de la clinique Tarnier a montré que chez les malades vaccinés, les complications graves sont rares, et les décès très rares.

Les statistiques de Paul Heitz viennent donc confirmer notre opinion au sujet de la valeur prophylactique des vaccins. Et nous sommes conduit à penser que le lipovaccin antigrippal présenterait lui aussi cette même valeur prophylactique. A quoi l'attribuons-nous ? Peut-être à la résorption très lente, provoquant une imprégnation plus profonde, plus durable ? Peut-être à l'hyperleucocytose qui met l'organisme en état d'hyperrésistance ? Nous ne saurions préciser ; mais nous pensons qu'il y a une indication nette de vaccination prophylactique antigrippale au lipovaccin.

Dès l'apparition de quelques cas de grippe dans un groupe d'individus vivant en commun (troupes, écoles, salles d'hôpitaux et infirmiers, etc.), l'injection de lipovaccin préventif nous paraît indiquée chez tous les individus de ce groupe.

Le lipovaccin n'est pas dangereux et il permet de prévenir, de s'armer contre l'infection. Il trouve dans ces seules qualités la justification de son application.

Nous ne voulons pas terminer cet exposé sans citer la belle période de Charles Nordmann dans la *Revue des Deux-Mondes*:

« La découverte du Docteur Le Moignic nous apporte une arme nouvelle, dans l'éternelle bataille contre la maladie, dans l'art de tuer la mort. Elle est une de ces choses simples et lumineuses qui sont nées de la guerre, comme dans un orage atroce et qui voile la douceur du ciel bleu où l'on voit jaillir parfois des éclairs. »

L'injection de microbes en suspension huileuse nous semble en effet un premier pas vers le vaccin futur, évoqué par le Docteur Pons, « vaccin futur, dit-il, dont l'excipient composé de substances inertes (corps gras, charbon végétal, terre d'infusoires, kaolin) et non toxiques provoquera une réaction de défense de la part de l'organisme infecté, sans intoxication ».

CONCLUSIONS

I. — Le microbe spécifique de la grippe n'est pas connu.

II. — La grippe est dangereuse :

a) par l'état d'asthénie qu'elle provoque;

b) par ses complications.

III. — Le streptocoque et le pneumocoque, facteurs habituels de ces complications, semblent être les microbes d'association les plus dangereux, le premier par sa virulence extrême, le second par sa fréquence.

IV. — Les vaccins aqueux antigrippe comportent des inconvénients dont le plus important est l'absorption trop rapide.

V. — Le lipovaccin évite le choc, l'aggravation, et provoque une hyperleucocytose très utile à l'organisme.

VI. — Indications du lipovaccin à titre curatif :

1° Formes prolongées des complications grippales;

2° Grippe au début, avant les complications;

3° Dans les formes suraiguës, indication à préciser.

VII. — Indication du lipovaccin prophylactique : apparition de quelques cas de grippe dans un groupe d'individus vivant en commun.

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président,

C. SIGALAS.

J. CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Bordeaux, le 9 décembre 1929.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et FOIX. — Vaccins en suspension huileuse. *Bulletin Société biologie*, 18 mars 1916.
- BOTELHO. — Autovaccin antigrippal. *Bulletin Société biologie*, 1918.
- CARLES (J.) et LEURET (F.). — Vaccinothérapie dans les affections broncho-pulmonaires. *Bulletin général de thérapeutique*, mars 927.
- CHEVREL, RANQUE, LENEZ et GRUAT. — Vaccin préventif mixte antigrippal. *Bulletin Société biologie*, 1919.
- COURMONT, DURAND, DUFOUR. — Microbes d'association dans la grippe. *Bulletin Société biologie*, 1918.
- DEBRÉ. — Anergie. *Bulletin Société biologie*, 26 octobre 1918.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Etiologie. Prophylaxie de la grippe, 1929.
- La grippe est-elle une maladie à virus filtrant? *C. A. S. P.*, 1918.
- GATES et DECHOSAL. — Essai d'hétéro-vaccination curative antigrippale. *Bulletin Société biologie*, 1918.
- Microbes de complications grippales. *Bulletin Société biologie*, 1918.
- PETER KOLISKY. — An Experimental Study of vaccination against Bacille dysenterie. *B. of. exp. medic.*, juillet 1918.
- LACHELONGUE. — Streptocoques dans crachats des grippés. *Presse médicale*, 1^{er} mars 1917.
- LE MOIGNIC et PINOY. — Les vaccins en émulsion dans les corps gras. *Société de biologie*, 1916, p. 203.
- LE MOIGNIC. — Vaccins en suspension huileuse. *Société de biologie*, 1922, p. 415.
- LEGROUX. — Associations microbiennes de la grippe. *Bulletin archives médicales*, 1919.
- LEREBOULET (P.). — La grippe, 1926.

- Complications grippales. *Bulletin Société hôpitaux de Paris*, 1918, 1919, 1920, 1926.
- Complications grippales. *Bulletin archives médicales*, 1918, 1919, 1920.
- LEVADITI. — Sur l'hétéro-vaccination de Queirelli. *Bulletin Société biologie*, 1919.
- MANET (Gaston). — Traitement de l'otite externe par le lipovaccin antipyogène. Thèse de Bordeaux, 1926.
- MENETRIER et STEVENIN. — Nouveau traité de médecine, 1921.
- MEUNIER. — Microbiologie de la grippe. *Bulletin archives médicales*, 1919.
- NAVARRO. — Vaccinothérapie antigrippale. *Bulletin Société biologie*, 1919.
- ORTICONI et BARBIÉ. — Sérothérapie antigrippale. *Bulletin Société biologie*, 1912.
- PAGNIEZ. — Vaccination contre la grippe. *Presse médicale*, 26 juin 1920.
- PHILIPPON. — Stock-vaccin antigrippal. *Société médicale hôpitaux de Paris*, 1918.
- PONS (R.). — Du rôle de l'excipient dans la valeur d'un vaccin antimicrobien. Répertoire médical pratique, *La clinique*, avril 1929.
- QUEARELLI. — Vaccinothérapie antigrippale. *Bulletin Société biologie*, 1919.
- RAMARY. — Traitement préventif de la grippe. *Revue générale de clinique et thérapeutique; Journal des praticiens*, 23 mars 1929.
- RENON et MIGNOT. — Vaccin anglais contre la grippe. *Bulletin Société médecine et hôpitaux de Paris*, 1918.
- ROSENOW. — Studies in Influenza and pneumonia. Further result of prophylactic inoculation. *Journal of American medical Association*, 9 août 1919, p. 386.
- TESSIER. — Parallèle entre les deux grandes épidémies de grippe de 1889 et 1918. *Paris médical*, 17 juin 1920.

